



THÈSE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
sous le sceau de l'Université Européenne de Bretagne

pour le grade de
DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE RENNES 1

Mention : Biologie et Sciences de la Santé

Ecole doctorale Vie Agro Santé

présentée par

Thibaut Dondaine

préparée au sein de l'unité de recherche EA 4712
« Comportement et Noyaux Gris Centraux »

**Approche
neuropsychologique
des troubles
émotionnels dans la
schizophrénie**

**Thèse soutenue à Rennes
le 29 septembre 2014**

devant le jury composé de :

Bruno MILLET

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
Université de Rennes 1 / *directeur de thèse*

Gilles POURTOIS

Professeur des Universités
Université de Gand (Belgique) / *rapporteur*

Pierre THOMAS

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
Université de Lille 2 / *rapporteur*

Dominique DRAPIER

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
Université de Rennes 1 / *examineur*

Marc VÉRIN

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
Université de Rennes 1 / *examineur*

Agnès LACROIX

Maître de Conférences, Habilitée à diriger des recherches
Université de Rennes 2 / *examineur*

A Marie et Éléa,

Pour toutes ces belles émotions que vous m'apportez

Remerciements

J'adresse mes remerciements aux rapporteurs du jury :

A Gilles Pourtois. Je te remercie de m'accueillir dans ton laboratoire l'année prochaine pour m'initier au monde passionnant de l'électrophysiologie. Merci d'avoir accepté le rôle de rapporteur pour cette thèse.

A Pierre Thomas. Mon intérêt pour la recherche universitaire en psychiatrie a germé au milieu des années 2000 grâce aux séminaires que vous organisiez à l'Hôpital Fontan du CHRU de Lille. Merci pour le temps consacré à la lecture et à la critique de ce manuscrit.

Six ans ont passé depuis mon arrivée à Rennes et au cours de ces six dernières années, mon travail, tant clinique que scientifique, m'a permis de rencontrer beaucoup de personnes. Cette thèse me permet d'adresser mes remerciements :

A Bruno Millet pour votre confiance sans faille et votre soutien indéfectible depuis mon arrivée dans le pôle hospitalo-universitaire de psychiatrie adulte de Rennes. J'ai apprécié le travail effectué à vos côtés, aussi bien clinique que scientifique. Merci pour votre disponibilité dans les moments clés.

A Marc Vérin. Tu m'as accueilli dans ton laboratoire de recherche, tu m'as soutenu, écouté et aiguillé dans mes progressions, toujours avec optimisme. Surtout, tu m'as donné l'occasion de faire le métier de chercheur qui me passionne. Je suis heureux de t'avoir dans ce jury de thèse.

A Dominique Drapier. Merci pour ton soutien constant et ton enseignement pour les travaux présentés dans cette thèse. Je te remercie également pour le développement de la recherche en neuropsychologie en Psychiatrie à Rennes. Je suis honoré de ta présence dans ce jury de thèse.

A Agnès Lacroix pour ta confiance dans les activités pédagogiques effectuées à l'Université de Rennes 2 qui m'ont permis de m'initier à l'enseignement en psychologie. Merci pour ta participation à ce jury de thèse. Je me réjouis des collaborations prochaines que nous aurons dans le domaine de la psychologie pathologique et du développement.

A Gabriel Robert. Difficile de résumer en quelques lignes le rôle majeur que tu as eu pour l'aboutissement de cette thèse. C'est à mon tour de t'adresser mes remerciements les plus amicaux. Je suis ravi d'emprunter les longs sentiers sinueux de la recherche en psychiatrie avec toi et pour encore quelques temps je l'espère.

A Julie Péron et Didier Grandjean de l'Université de Genève. Je vous remercie de m'avoir fait bénéficier de votre expertise dans le domaine des Sciences Affectives à travers nos échanges et les tâches expérimentales utilisées pour cette thèse.

A Paul Sauleau. Un jour de Janvier 2010, tu m'as associé au projet EMOPHYSIO encore balbutiant. De soudure en programmation, ce beau projet aboutit et je suis content d'y avoir travaillé avec toi. Merci aussi pour ces longues conversations sur la recherche en particulier et la vie en général.

A Jean-François Houvenaghel, mon ami et collègue doctorant-neuropsychologue. Merci pour avoir supporté mes envolées lyriques de début ou fin de journée (je suis sûr qu'elles te manquent!!!). Plus sérieusement, merci pour ton soutien. Je te souhaite le meilleur pour ta thèse et la suite.

A Florian Naudet pour son aide précieuse dans les analyses statistiques.

A l'ensemble des membres de l'équipe d'accueil 4712 "Comportement et Noyaux gris centraux" de l'Université de Rennes 1.

A Hélène Lassignardie, Laetitia Bellais et Stéphanie Meillan, mes amies psychologues du pôle hospitalo-universitaire de psychiatrie adulte. Un grand merci à Murielle Guillery pour nos échanges théoriques sur la neuropsychologie en psychiatrie. Ton expérience clinique m'a également beaucoup apporté. Je suis heureux de collaborer à ta thèse. Merci pour ta relecture et tes conseils.

A Audrey Riou, Claire Delorme, Louise Barthe, Adélaïde Paldys, Marielle Simon, Marion Pierron et Delphine Besnard, qui dans le cadre de leur Master, ont travaillé avec moi sur des projets de recherche. Je considère l'enseignement comme un échange de connaissances qui m'a également permis de progresser.

A l'ensemble de mes collègues du pôle hospitalo-universitaire de Psychiatrie Adulte. A Stéphane Brousse et Jacques Soulabaille pour leur expertise et leur amitié.

A mes anciens collègues du service de neurologie du CHU de Rennes.

Aux patients, sources d'inspiration et de motivation du chercheur clinicien.

A mes amis.

A Lysiane, ma mère et Pascal, mon père, pour tout ce que vous m'avez appris. A Justine, ma sœur et Clément, mon frère. A ma famille du Nord et du Sud pour votre soutien et les sas de décompression des dernières années.

Liste des publications et communications

Liste des articles en lien avec le travail de thèse

Etude 1 : Dondaine, T., Robert, G., Péron, J., Grandjean, D., Vérin, M., Drapier, D., Millet, B., (2014). Biases in facial and vocal emotion recognition in chronic schizophrenia. *Frontiers in Psychology*. doi: 10.3389/fpsyg.2014.00900

Etude 2 : Dondaine, T., Robert, G., Péron, J., Vérin, M., Drapier, D., Millet, B., (**Soumis**). Cognitive impairments induce mixed emotional subjective feeling in chronic schizophrenia

Etude 3 : Robert, G., Dondaine, T., Hervé, N., Le Jeune, F., Sauleau, P., Drapier, S., Vérin, M., Millet, B., Drapier, D. (**En préparation**). Apathy in schizophrenia blunts emotion induced arousal.

Liste des autres articles

Lacroix, A.; Noël, A., Sollier, M., **Dondaine T.**, Laval, V., Millet, B. and Drapier, D. (**Soumis**). Comprehension of idioms by patients with schizophrenia: a specific deficit or caused by a cognitive deficit?

Dondaine, T., Sauleau, P., Houvenaghel, J., Robert, G., Drapier, D., Millet, B., Vérin, M., (**En préparation**). Effect of cognitive load on emotional processing.

Houvenaghel, J.F., Sauleau, P., **Dondaine T.**, Péron, J., Haegelen, C., Robert, G., Drapier, S., Jannin, P., Lozachmeur, C., Argaud, S., Duprez, J., Drapier, D., Vérin, M., Le Jeune, F. (**En préparation**). Verbal Fluency Deficits Induced by STN-DBS in Parkinson's Disease: A PET Study

Robert, G., Le Jeune, F., Lozachmeur, C., Drapier, S., Haegelen, C., **Dondaine, T.**, Péron, J., Houvenaghel, J.F., Travers, D., Sauleau, P., Millet, B., Vérin, M., Drapier, D. (2014). Preoperative metabolic cues of apathy following subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Neurology*

Lozachmeur, C., Drapier, S., Robert, G., **Dondaine, T.**, Laviolle, B., Sauleau, P., Peron, J., Le Jeune, F., Travers, D., & Millet, B. (2014). Pallidal Stimulation in Parkinson's Disease Does Not Induce Apathy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. doi:10.1176/appi.neuropsych.13020032

Robert, G., Le Jeune, F., **Dondaine, T.**, Drapier, S., Péron, J., Lozachmeur, C., Sauleau, P., Houvenaghel, J.-F., Travers, D., & Millet, B. (2014). Apathy and impaired emotional facial recognition networks overlap in Parkinson's disease: a PET study with conjunction analyses. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, jnnp-2013-307025.

Nauczyciel, C., Robic, S., **Dondaine, T.**, Verin, M., Robert, G., Drapier, D., Naudet, F., & Millet, B. (2013). The nucleus accumbens: a target for deep brain stimulation in resistant major depressive disorder. *Journal of Molecular Psychiatry*, 1(1), 17.

Millet, B., **Dondaine, T.**, Reymann, J.-M., Bourguignon, A., Naudet, F., Jaafari, N., Drapier, D., Turmel, V., Mesbah, H., & Vérin, M. (2013). Obsessive Compulsive Disorder Networks:

Positron Emission Tomography and Neuropsychology Provide New Insights. PLoS One, 8(1), e53241.

Robert, G., Le Jeune, F., Lozachmeur, C., Drapier, S., **Dondaine, T.**, Péron, J., Travers, D., Sauleau, P., Millet, B., & Vérin, M. (2012). Apathy in patients with Parkinson disease without dementia or depression A PET study. *Neurology*, 79(11), 1155-1160.

Dondaine, T., & Peron, J. (2012). [Emotion and basal ganglia (I): what can we learn from Parkinson's disease?]. *Rev Neurol (Paris)*, 168(8-9), 634-641. doi: 10.1016/j.neurol.2012.06.013

Péron, J., & **Dondaine, T.** (2012). Emotion et noyaux gris centraux (II): que peut-nous apprendre le modele de la stimulation cerebrale profonde du noyau subthalamique dans la maladie de Parkinson? *Revue Neurologique*, 168(8), 642-648.

Péron, J., **Dondaine, T.**, Le Jeune, F., Grandjean, D., & Vérin, M. (2012). Emotional processing in Parkinson's disease: a systematic review. *Movement Disorders*, 27(2), 186-199.

Lajante, M., Droulers, O., **Dondaine, T.**, & Amarantini, D. (2012). Opening the "black box" of electrodermal activity in consumer neuroscience research. *Journal of Neuroscience, Psychology, and Economics*, 5(4), 238.

Péron, J., Le Jeune, F., Haegelen, C., **Dondaine, T.**, Drapier, D., Sauleau, P., Reymann, J.-M., Drapier, S., Rouaud, T., & Millet, B. (2010). Subthalamic nucleus stimulation affects theory of mind network: a PET study in Parkinson's disease. *PLoS One*, 5(3), e9919.

Rouaud, T., **Dondaine, T.**, Drapier, S., Haegelen, C., Lallement, F., Péron, J., Raoul, S., Sauleau, P., & Vérin, M. (2010). Pallidal stimulation in advanced Parkinson's patients with contraindications for subthalamic stimulation. *Movement Disorders*, 25(12), 1839-1846.

Communications orales

Dondaine T., Robert G., Péron J., Vérin M., Drapier, D., Millet, B. (2014). Approche multicomponentielle des biais émotionnels dans la schizophrénie chronique. Présentation orale au « Colloque international "Développements atypiques : quels apports pour la psychologie du développement ?" », Rennes, France, 17-18 Avril

Dondaine T., Robert G., Péron J., Vérin M., Drapier, D., Millet, B. (2014). Diminution du ratio signal sur bruit dans la reconnaissance des émotions dans la schizophrénie. Présentation orale au « 12eme congrès de l'Encéphale », Paris, France, 22-24 Janvier

Dondaine T., Robert G., Péron J., Vérin M., Drapier, D., Millet, B. (2014). Trouble de la reconnaissance des émotions dans la schizophrénie. Présentation orale au deuxième forum du Groupe de Recherche en Psychiatrie/Institut de Psychiatrie, La Rochelle, France, 6 septembre

Sauleau P, Le Jeune F, Drapier S, Houvenaghel J, **Dondaine T**, Argaud S, Verin M. (2013) Role of the subthalamic nucleus in the control of action. Présentation orale au « 8eme congrès de Physiologie, de pharmacologie et de thérapeutique », Angers, France, 22-24 Avril.

Lajante M., Droulers O., **Dondaine T.**, Amarantini D. (2012). Opening the 'black box' of electrodermal activity. Présentation orale à: NeuroPsychoEconomics Conference, Rotterdam, Netherlands. 14-15 Juin.

Dondaine T. (2011). L'exploration d'une "terra incognita" cérébrale, le rôle du noyau sous-thalamique dans les émotions. Présentation orale à la Journée d'étude du CMRR de Bretagne, Rennes, France, 3 Février.

Le Jeune F., **Dondaine T.**, Bourguignon A., Vérin M., Millet B. (2011). OCD networks revisited: PET imaging provides new insights. Présentation orale à l'Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine, Birmingham, UK, 15-19 October.

Communications affichées

Dondaine T., Sauleau P, Houvenaghel J, Millet B, Vérin M, Péron J. Does cognitive control of emotion modulate electrodermal activity? Poster présenté à: *Neurocog 12*; Brussels, Belgium. December 3-4

Houvenaghel JF, **Dondaine T.**, Vérin M., Sauleau P. (2012). Role of the STN in the control of motivated action. Poster présenté à *IEEG meeting "What does human intracerebral recording tell us about emotions?"* Hôpitaux Universitaires de Genève, Geneva. 19-21 Septembre.

Robert G, **Dondaine T.**, Drapier S, Verin M, Drapier D, Le Jeune F. (2012). Apathy and poor emotional facial recognition correlation in Parkinson's Disease are supported by the posterior cingulate. Poster présenté à: *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. Milan, Italy, 27-31 Octobre

Le Jeune F, Drapier S, **Dondaine T.**, Sauleau P, Haegelen C, Verin M. (2012). Recognition of facial emotions and limbic circuits are not affected by pallidal stimulation in Parkinson Disease: a clinical and PET study. Poster présenté à: *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. Milan, Italy, 27-31 Octobre

Drapier S, Lejeune F, **Dondaine T.**, Sauleau P, Haegelen C, Verin M. (2012) Recognition of facial emotions and limbic circuits are not affected by pallidal stimulation in Parkinson's disease: A clinical and PET study. Poster présenté à: *16th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders*, Dublin, Ireland. 17-21 Juin

Péron, J., Le Jeune, F., Lalys, F., Jannin, P., Frühholz, S., Houvenhagel, JF., **Dondaine, T.**, Drapier, S., Sauleau, P. Haegelen, C., Millet, B. Grandjean, D., Vérin, M. (2012) Effects of subthalamic deep brain stimulation in the recognition of emotional prosody: a PET study in Parkinson's disease. Poster présenté à the *Annual meeting of the Social and Affective Neuroscience Society*, New York, USA, 20-21 Avril.

Dondaine T., Naucziciel C, Dècle P, Drapier D, Vérin M, Millet B. (2010). 20 Hz Over The Left Prefrontal Dorsolateral Cortex Reduce Emotional Negative Bias In The Treatment Of Depression: A Preliminary Study. Poster présenté à the *Celtic Divisions Meeting "Tomorrow's Psychiatry, Tomorrow's Psychiatrists"*, Wales Millenium Centre, Cardiff, 7-8 Octobre. **First Prize for best presentation.**

Rouaud, T., **Dondaine, T.**, Drapier, S., Haegelen, C., Lallement, F., Péron, J., Raoul, S., Sauleau, P., & Vérin, M. (2010). Pallidal stimulation in advanced Parkinson's patients with contraindications for subthalamic stimulation. Poster présenté au *14th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders*, Buenos Aires, Argentina, 13-17 Juin.

Rouaud, T., **Dondaine, T.**, Drapier, S., Haegelen, C., Lallement, F., Péron, J., Raoul, S., Sauleau, P., & Vérin, M (2010). Pallidal Stimulation in Advanced Parkinson's Patients with Contraindications for Subthalamic Stimulation. Poster présenté à the *American Academy of Neurology, Toronto, Canada*, 10-17 Avril.

Avant-propos

L'ensemble de ce travail de thèse a été réalisé dans le pôle hospitalo-universitaire de psychiatrie adulte de l'hôpital Guillaume Rénier de Rennes dirigé par le Pr Bruno Millet et le Pr Dominique Drapier et au sein de l'Equipe d'accueil 4712 "Comportement et Noyaux Gris Centraux" de l'Université de Rennes 1 dirigée par le Pr Marc Vérin.

Les travaux présentés dans cette thèse ont reçu le soutien financier de la Fondation Pierre Deniker, de l'Association Rennaise de Recherche en Psychiatrie (ARERP) et la Fondation de France. Un accord du comité de protection des personnes d'Angers (no. 2012/16) a été donné pour l'ensemble des travaux présenté dans cette thèse.

Abréviations

AED : Activité Electrodermale
AES : Apathy Evaluation Scale
CCA : Cortex Cingulaire Antérieur
CPFDL : Cortex PréFrontal Dorsolatéral
CPF-VM : Cortex PréFrontal Ventro-Médian
COF : Cortex Orbito-Frontal
DSM : Diagnostic and Statistic Manual for mental disorders
EEG : ÉlectroEncéphaloGraphie
IRMf : Imagerie par Résonnance Magnétique Fonctionnelle
MADRS : Montgomery and Asberg Depression Rating Scale
MDRS : Mattis Dementia Rating Scale
MINI : Mini International Neuropsychiatric Inventory
PANSS : Positive And Negative Symptoms Scale
PEGA : Protocole d'Évaluation des Gnosies Auditives
PE : Potentiels Évoqués
SANS : Scale for the Assessment of Negative Symptoms
SOA : Stimulus Onset Asynchrony
TEP: Tomographie par Émission de Positron
TMT : Trail Making Test
UA : Unité d'Action
WCST : Wisconsin Card Sorting Test

Table des matières

REMERCIEMENTS	5
LISTE DES PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS.....	8
AVANT-PROPOS.....	12
ABREVIATIONS.....	14
LISTE DES TABLEAUX	16
LISTE DES FIGURES	17
INTRODUCTION.....	18
PREMIERE PARTIE : RAPPELS THEORIQUES.....	21
CHAPITRE 1 : LES PROCESSUS EMOTIONNELS	22
1. <i>Approche cognitive des processus émotionnels</i>	22
2. <i>Composantes des émotions</i>	25
Résumé.....	37
CHAPITRE 2 : PROCESSUS COGNITIFS DANS LES TROUBLES SCHIZOPHRENIQUES	38
1. <i>Sémiologie psychiatrique des troubles schizophréniques</i>	38
2. <i>Perturbations cognitives dans les troubles schizophréniques</i>	44
3. <i>Neuroimagerie cognitive de la schizophrénie</i>	52
Résumé.....	54
CHAPITRE 3 : PROCESSUS EMOTIONNELS DANS LES TROUBLES SCHIZOPHRENIQUES	55
1. <i>Reconnaissance des émotions dans les troubles schizophréniques</i>	55
2. <i>Sentiment subjectif des émotions et activation physiologique dans les troubles schizophréniques</i>	65
3. <i>Bases cérébrales des processus émotionnels dans les troubles schizophréniques</i>	68
4. <i>Interaction émotion cognition dans les troubles schizophréniques</i>	71
Résumé.....	76
DEUXIEME PARTIE : QUESTIONS POSEES ET HYPOTHESES.....	77
TROISIEME PARTIE : TRAVAIL EXPERIMENTAL	80
ETUDE 1 : BIAIS DANS LA RECONNAISSANCE DES EMOTIONS DANS LA SCHIZOPHRENIE STABILISEE DANS LES MODALITES VISUELLE ET AUDITIVE.....	81
ETUDE 2 : IMPACT DES TROUBLES DES FONCTIONS EXECUTIVES SUR LE SENTIMENT SUBJECTIF DES EMOTIONS DANS LA SCHIZOPHRENIE STABILISEE.....	114
ETUDE 3 : IMPACT DE L'APATHIE SUR L'ACTIVITE ELECTRODERMALE TONIQUE INDUITE PAR LES EMOTIONS POSITIVES.....	139
QUATRIEME PARTIE : DISCUSSION GENERALE.....	164
1. RESUME DES PRINCIPAUX RESULTATS OBTENUS.....	165
2. QUE NOUS APPRENNENT LES TROUBLES SCHIZOPHRENIQUES DANS LA RELATION ENTRE EMOTION ET COGNITION ?	168
2.1. <i>Les troubles schizophréniques induisent-ils des déficits ou une désynchronisation cognitivo-émotionnelle?</i>	168
2.2. <i>Quel est le réseau cérébral impliqué dans la désynchronisation cognitivo-émotionnelle ?</i>	169
3. LIMITES DES ETUDES	173
4. PERSPECTIVES CLINIQUES ET EXPERIMENTALES	174
5. CONCLUSIONS	175
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	176
ANNEXES	201

Liste des tableaux

Tableau 1: tailles d'effet par étude (d de Cohen et intervalle de confiance à 95%) pour la reconnaissance des expressions faciales émotionnelles dans les troubles schizophréniques (d'après Kohler et al., 2010)	57
Tableau 2 : taille d'effet et intervalle de confiance à 95% pour les études de reconnaissance de la prosodie émotionnelle (d'après Hoekert et al., 2007).	61

Liste des figures

Figure 1: fou regardant à travers ses doigts.....	18
Figure 2: représentation simplifiée du modèle des composantes émotionnelles adaptée de Scherer (2005).	24
Figure 3: modèle de la perception et du traitement de la prosodie émotionnelle d'après Schirmer et Kotz (2006).	31
Figure 4: diagramme de Venn représentant le système moniteur du ressenti subjectif des émotions (d'après Scherer, 2004)	32
Figure 5: modèle de l'expérience émotionnelle d'après Kring et Barch, 2014.....	73
Figure 6: Interface de réponses avec les échelles analogiques pour un stimulus visuel	83
Figure 7 : modèle du contrôle cognitif des émotions développé par Ochsner et ses collègues (2012)	172

Introduction

L'imaginaire populaire désigne la folie comme un état pathologique conduisant à la rupture de l'équilibre émotionnel et cognitif de l'être humain. La neuropsychologie postule que ces états pathologiques constituent une fenêtre vers une meilleure compréhension des cognitions et des émotions des êtres humains. Bien avant la naissance de la psychologie expérimentale, la folie inspirera une représentation de notre fonctionnement cognitif, émotionnel et social.

Le Fou est un personnage récurrent de la peinture flamande du XVI^e siècle. Celui-ci attire notre attention sur la précarité et les faiblesses de ses contemporains. Sur cette huile sur bois de 1537 attribuée à un Maître flamand inconnu (figure 1), nous voyons un Fou souriant affublé d'un bonnet d'âne regardant à travers ses doigts et rangeant ses bécasses symbolisant le docte savoir académique. Le regard porté sur le monde à travers le filtre de ses doigts osseux offre une alternative au regard classique conduisant à un vécu subjectif modifié du monde extérieur. La mise en œuvre des méthodes en neuropsychologie permet de mieux comprendre le monde à travers cette paire de lunettes mais également à travers ces doigts écartés.



Figure 1: fou regardant à travers ses doigts, Maître flamand inconnu, 1537 (Cassel, musée départemental de Flandre© Jacques Quecq d'Henripret)

Dans le domaine de la psychiatrie, la neuropsychologie étudie les troubles cognitifs et émotionnels altérant le fonctionnement social et professionnel de patients souffrant de schizophrénie stabilisée. Longtemps la personne souffrant de cette pathologie a été perçue comme déficitaire sur le plan cognitif et émotionnel. De nombreux travaux ont toutefois démontré des capacités cognitives et émotionnelles préservées chez ces patients. Les plus récentes avancées dans les sciences affectives apportent un éclairage nouveau sur les liens étroits unissant cognition et émotion. La schizophrénie dans ses multiples phases ne serait-elle, comme le proposent certains travaux scientifiques, qu'une dysrégulation entre cognition et émotion ?

Cette thèse se propose d'étudier les troubles émotionnels dans la schizophrénie. Nous explorerons les composantes émotionnelles suivantes : la reconnaissance des émotions, le ressenti subjectif et les réponses physiologiques. De plus, les interactions entre cognition et émotion dans le cadre spécifique de la maladie schizophrénique stabilisée seront investiguées. Nous travaillerons sur la base de l'hypothèse suivante : il existe un trouble émotionnel influencé par des facteurs cognitifs chez la personne souffrant de schizophrénie.

Dans une première partie, nous présenterons le cadre théorique de notre recherche. Nous exposerons dans le premier chapitre la théorie des composantes émotionnelles qui nous servira de base conceptuelle à l'exploration des processus émotionnels. Nous nous axerons sur la description des composantes de traitement de l'information émotionnelle dans deux modalités sensorielles (visuelle et auditive), du ressenti subjectif et des réactions physiologiques. Le deuxième chapitre sera consacré à la présentation des pathologies schizophréniques et leurs impacts sur le fonctionnement cognitif. Le troisième chapitre décrira la littérature concernant les troubles émotionnels rencontrés dans les pathologies schizophréniques dans les différentes composantes émotionnelles et leurs liens avec la symptomatologie clinique et cognitive.

La deuxième partie présentera les questions posées et les hypothèses de notre travail expérimental à la lumière des données de la littérature.

Dans une troisième partie, nous présenterons les travaux expérimentaux menés au cours de cette thèse sous la forme d'articles scientifiques. Le premier travail traitera de l'introduction de biais dans le traitement de l'information émotionnelle dans deux modalités sensorielles (visuelle et auditive) auprès de patients souffrant de schizophrénie stabilisée. Le deuxième travail s'intéressera à étudier l'influence des troubles exécutifs sur le ressenti émotionnel dans la schizophrénie stabilisée. Le dernier travail se focalisera sur l'influence

l'apathie sur les réactions électrodermales induites par les émotions dans la schizophrénie stabilisée.

La quatrième partie aura pour objectif de discuter les résultats de ces différents travaux expérimentaux. Nous confronterons les principaux apports de ces recherches avec les différentes avancées théoriques actuelles dans le champ de la pathologie schizophrénique. Nous analyserons la pertinence des choix méthodologiques de ces travaux. Nous conclurons sur les différentes ouvertures tant fondamentales que cliniques.

Première partie : Rappels théoriques

Chapitre 1 : Les processus émotionnels

Les émotions bénéficient d'un d'intérêt croissant comme en témoigne l'augmentation des publications des vingt dernières années. Les définitions, les méthodes utilisées et les domaines d'applications sont très variés et sont encore débattus actuellement (Hamann, 2012 ; Lindquist et al., 2012 ; Scherer, 2012). Le but de ce chapitre est de préciser le cadre théorique utilisé pour nos travaux expérimentaux : le modèle des composantes émotionnelles développé par Klaus Scherer et ses collègues (Scherer, 1984b ; a ; Sander et al., 2005b ; Grandjean et al., 2008). Contrairement aux autres théories portant sur les émotions, le modèle des composantes émotionnelles permet d'étudier la génération d'une émotion dans plusieurs composantes émotionnelles sans se limiter au pôle expressif des émotions (les expressions faciales émotionnelles, par exemple). Ce modèle permet également d'étudier des interactions complexes entre différentes composantes émotionnelles et les processus cognitifs (Scherer, 1984b ; a ; Scherer et al., 2001 ; Sander et al., 2005b ; Grandjean et al., 2008).

Après une brève définition des émotions, nous préciserons les différentes composantes : les processus d'évaluation cognitive des émotions, la reconnaissance des émotions, le ressenti des émotions et la psychophysiologie des émotions (par l'étude de l'activité électrodermale). Les moyens d'investigation et les bases cérébrales seront également décrits pour chaque composante.

1. Approche cognitive des processus émotionnels

1.1. Point de vue historique : émergence de l'évaluation cognitive dans l'émotion

Aux racines de la théorie moderne des émotions se trouve l'article écrit par Williams James publié en 1884. Dans ce travail, James décrit l'émotion comme le ressenti des modifications corporelles à la suite de la perception d'une stimulation. Dans cette perspective, l'émotion est une séquence où la modification de l'activité physiologique entraîne le ressenti de l'émotion (l'exemple le plus célèbre, décrit par James, est que la perception d'un ours menaçant dans la forêt entraîne une augmentation du rythme cardiaque). C'est la perception de l'augmentation des battements cardiaques qui induit le ressenti de peur. Cette séquence dans le déroulement de l'émotion a été critiquée par Cannon (1927) sur la base de travaux chez l'animal. Pour Cannon, le ressenti de l'émotion précédait les réactions physiologiques. Un débat s'est installé sur la question de la place des réactions physiologiques dans le

déroulement de l'épisode émotionnel: ces réactions physiologiques sont-elles la cause, la conséquence ou bien une composante de l'émotion? Pour résoudre le débat de la séquence, la notion d'évaluation cognitive (ou "appraisal" en anglais) permettant l'établissement de la signification d'un événement a été proposée dès les années 60 par Arnold (1960) et Lazarus (1970). L'évaluation cognitive en tant que composante émotionnelle sera décrite dans la section suivante.

1.2. Une définition des processus émotionnels

Dans le cadre du modèle des composantes émotionnelles de Klaus Scherer et ses collègues (Scherer, 1984b ; a ; Scherer et al., 2001 ; Sander et al., 2005b ; Grandjean et al., 2008), les émotions sont définies comme des épisodes de changements synchronisés de plusieurs composantes indépendantes (figure 2). Ces composantes émotionnelles incluent l'expression motrice (dans plusieurs modalités sensorielles), l'activation physiologique (impliquant de nombreux organes comme le cœur, les glandes endocriniennes ou le cerveau) et le ressenti subjectif de l'émotion (considéré comme le moniteur de l'épisode émotionnel accessible à la conscience). Des auteurs ajoutent également les processus cognitifs et la tendance à l'action comme composante intégrante de l'action (Frijda, 1987 ; Scherer et al., 2001). La synchronisation de ces différentes composantes émotionnelles est déclenchée par des événements environnementaux particulièrement pertinents pour notre organisme qui peuvent être d'origine interne (des épisodes mnésiques, des pensées ou de sensations par exemple) ou externe (un changement dans notre environnement, le comportement d'une autre personne par exemple). Dans ce cadre, l'émotion est donc un processus dynamique et bref face à des changements que nous avons détectés comme étant particulièrement pertinents pour le bien être et la survie de l'organisme et donc nécessitant une réponse adaptée dans l'ensemble des composantes émotionnelles. Selon Scherer (Scherer, 1984b), le nombre d'émotions différenciées est infini et correspond à autant de modulations dans l'évaluation de notre environnement.

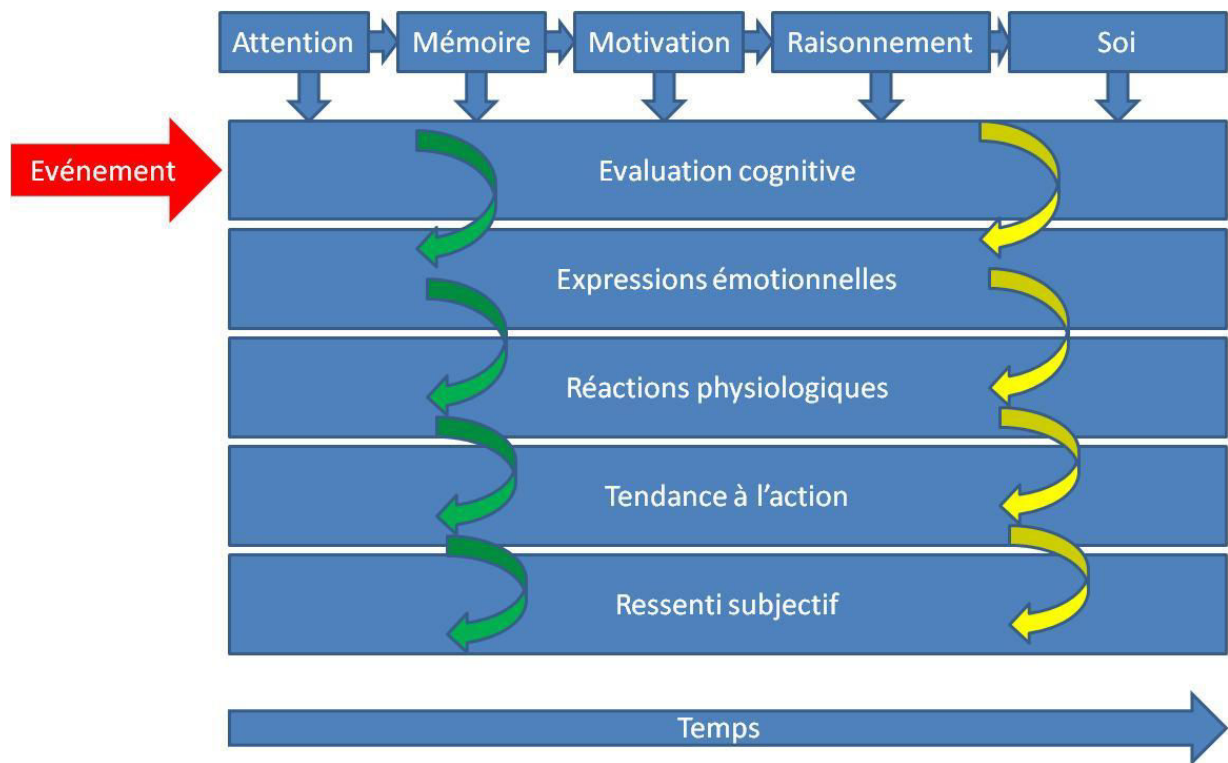


Figure 2: représentation simplifiée du modèle des composantes émotionnelles adaptée de Scherer (2005). Les flèches vertes représentent la synchronisation des différentes composantes pour un premier événement, les flèches jaunes pour un deuxième événement.

2. Composantes des émotions

2.1. Evaluation cognitive des émotions

2.1.1. Définitions

Selon les théoriciens de l'évaluation cognitive des émotions, il existe une séquence définie d'évaluations successives. L'ordre fixe de la séquence d'évaluation cognitive est encore débattue (Lazarus, 1999). Le débat concerne également l'aspect automatique ou contrôlé du déroulement de la séquence d'évaluation (Moors, 2010 ; 2013 ; Moors et al., 2013). Pour les théoriciens de l'évaluation cognitive des émotions, le traitement d'un événement pourrait faire intervenir plusieurs niveaux, du plus automatique au plus contrôlé permettant une adaptation dynamique selon le déroulement de l'événement déclencheur de l'émotion sous-tendue par différents réseaux neuronaux (Leventhal et Scherer, 1987 ; Van Reekum et Scherer, 1997). L'aspect dynamique du processus d'évaluation cognitive est d'ailleurs important pour la régulation émotionnelle par les processus de réévaluation en fonction des changements de situations internes ou externes (Ochsner et Gross, 2005 ; Ochsner et al., 2012). Dans le modèle développé par Scherer et ses collègues, la séquence d'évaluation cognitive des émotions contient quatre objectifs d'évaluation avec un ordre fixe (Scherer, 1984a ; Scherer et al., 2001 ; Sander et al., 2005b ; Grandjean et al., 2008):

- La pertinence: l'événement est-il pertinent pour moi, mon groupe social ?
- L'implication: les implications ou les conséquences de cet événement vont –elles affecter mon bien-être, mes buts à court ou long terme ?
- Le potentiel de maîtrise: dans quelle mesure je peux faire face aux conséquences de cet événement ?
- La significativité normative: cet événement est-il significatif par rapport à mes convictions personnelles, mes normes et mes valeurs sociales ?

L'évaluation cognitive serait une expérience subjective. Elle est en lien direct avec d'autres systèmes cognitifs comme les ressources attentionnelles, la mémoire ou la prise de décision. Le traitement d'une situation pouvant induire une émotion est donc rempli par des systèmes complexes qui peuvent amener un décalage entre la situation objective et son

évaluation subjective ce qui peut expliquer certains désordres observés dans la pathologie neurologique ou psychiatrique (Grandjean et al., 2008).

2.1.2. Bases cérébrales de l'évaluation cognitive

Les bases cérébrales de l'évaluation cognitive ne sont explorées que depuis récemment (Brosch et Sander, 2013). Les structures amygdaliennes semblent avoir un rôle prépondérant dans les interactions entre les processus cognitifs et émotionnels (Vuilleumier, 2005 ; Pessoa, 2008 ; Pourtois et al., 2010a ; Pourtois et al., 2010b). La détection de la pertinence serait en lien avec l'activité amygdalienne (Sander et al., 2003 ; Sander, 2012), pouvant illustrer son rôle dans l'orientation des processus attentionnels pour des stimuli de nature émotionnelle (Brosch et al., 2011).

L'évaluation cognitive lors d'un événement émotionnel va demander une adaptation rapide en fonction du changement de l'environnement et des réponses effectuées par l'organisme. Selon le contexte émotionnel, notamment dans le traitement de l'information lors de la poursuite d'un but, une boucle de contrôle du conflit a été identifiée incluant le cortex cingulaire antérieur (CCA) et le cortex préfrontal dorsolatéral (CPFDL). Le CCA augmente son activité lors de la détection de conflits ou d'erreurs (Botvinick et al., 2004 ; Ullsperger et al., 2014). Le CCA permet la détection du conflit aux alentours de 340-380 ms après l'apparition du conflit amenant une modulation du contrôle effectuée par le CPFDL (van Veen et al., 2001). Après plusieurs évaluations cognitives, le cortex préfrontal ventromédian (CPF-VM) intervient dans la construction de la valeur subjective de l'épisode émotionnel liée à l'interaction avec le soi et les processus mnésiques (Roy et al., 2012).

L'évaluation cognitive comme processus temporel dynamique peut être explorée par la technique de l'électroencéphalographie (EEG) ou des enregistrements avec une seule électrode implantée dans une structure cérébrale cible en réponses à des images émotionnelles (Olofsson et al., 2008, pour revue). Dans cette revue de littérature, les auteurs ont décrit une augmentation des réponses du cortex sensoriel, des structures amygdaliennes et du cortex orbitofrontal (COF) aux environ de 100 ms après la présentation du stimulus mettant en lumière un traitement rapide et/ou automatique de la situation émotionnelle (Moors, 2010). Plus tardivement, des régions corticales incluant les cortex préfrontaux, cingulaires et pariétaux répondent aux alentours de 300 ms reflétant un traitement contrôlé de la situation émotionnelle (Brosch et Sander, 2013).

2.2. Expression des émotions

Les émotions s'expriment à travers plusieurs canaux simultanément dans plusieurs modalités sensorielles. Parmi ces modalités, les expressions faciales et vocales sont de puissants vecteurs émotionnels.

2.2.1. Expressions faciales émotionnelles

2.2.1.1. Définition des expressions faciales émotionnelles

Depuis les premières études de Darwin (1872), on connaît l'importance de l'expression des visages dans le reflet des émotions et des signalisations sociales. L'activation des muscles faciaux peut être volontaire, dans un contexte de régulation sociale (par exemple, sourire quand on reçoit un cadeau qui nous déplaît), mais aussi spontanée, sans accès à la conscience. Ces deux modes d'activation seraient sous tendus par deux réseaux neuronaux bien distincts : l'activité volontaire serait reliée au réseau pyramidal alors que les noyaux gris centraux seraient impliqués dans l'activité faciale spontanée (Rinn et al, 1984).

2.2.1.2. Méthode d'évaluation des expressions faciales

Plusieurs méthodes sont utilisées pour mesurer les expressions faciales. La "*Facial Action Coding System*" (FACS, Ekman et Friesen, 1978) permet de coder l'activité faciale sur la base d'unité d'activité musculaire, les "*action units*" (AU) construite à partir de l'anatomie musculaire du visage.

La reconnaissance des expressions faciales émotionnelles est évaluée classiquement par deux procédures: l'étiquetage et la différenciation. L'étiquetage consiste à choisir parmi une liste de noms celui qui correspond le mieux à l'expression faciale émotionnelle. La différenciation consiste à dire si deux expressions faciales sont identiques ou différentes. Ces méthodes, simples à administrer, sont cependant peu sensibles et peuvent amener à un biais de catégorisation (c'est à dire choisir la réponse sur la base de l'analyse perceptuelle de bas niveau) (Scherer et Ekman, 2008). Les stimuli utilisés sont souvent des expressions prototypiques des émotions avec des expressions très intenses que l'on rencontre rarement dans la vie quotidienne. Les banques de stimuli utilisées le plus souvent sont celle d'Ekman et Friesen (Ekman et Friesen, 1978) et celle de la Karolinska Institute (Lundqvist et al., 1998). La technique de morphing, permettant de mélanger les intensités de deux émotions sur le même visage est aussi employée, permettant de présenter des stimuli moins intenses et

d'augmenter la valeur écologique des épreuves. Enfin, des stimuli dynamiques, sur la base de vidéos ou d'avatars sont de plus en plus utilisés (Krumhuber et al., 2013).

2.2.1.3. Bases neuronales de la reconnaissance des expressions faciales émotionnelles

La description des bases neuronales de la reconnaissance des expressions faciales émotionnelles s'est longtemps focalisée sur l'identification de réseaux neuronaux distincts pour les émotions de base (Phan et al., 2002 ; Murphy et al., 2003 ; Hamann, 2012 ; Lindquist et al., 2012). Dans le cadre de cette démarche, la peur a été associée aux structures amygdaliennes (Calder et al., 2001 ; Öhman et Mineka, 2001) ou le dégoût à l'insula (Phillips et al., 1997 ; Calder et al., 2000). Dans d'autres travaux, l'amygdale a été associée à la notion d'activation émotionnelle et le COF à la dimension de valence émotionnelle (Anderson et al., 2003).

Cependant, la reconnaissance des expressions faciales émotionnelles activent un large réseau neuronal distribué dans un nombre important de régions corticales et sous corticales impliquées à la fois et parfois simultanément la reconnaissance des visages et la reconnaissance de l'émotion associée à ces visages (Vuilleumier et Pourtois, 2007).

Au contraire des études en imagerie cérébrale, les travaux utilisant l'EEG nous donnent des informations sur le déroulement temporel du traitement des expressions faciales émotionnelles. Les études utilisant la méthode des potentiels évoqués (PE) ont montré que la valence émotionnelle (positive ou négative) des expressions faciales vont influencer l'amplitude des réponses de manière précoce (entre 100 et 250 ms) et tardive (entre 200 et 1000ms) par rapport à un visage neutre évoquant un traitement rapide et un autre plus lent de l'expression faciale émotionnelle en faisant intervenir les ressources attentionnelles et la prise de conscience (Eimer et Holmes, 2007). Une récente revue, effectuée par Gntekin et Baar (2014) , a mis en évidence une réponse oscillatoire particulière pour les expressions faciales émotionnelles par rapport à des visages neutres en induisant des oscillations importantes dans les bandes delta et thta. Une différence a été mise en évidence dans les bandes bta et gamma pour les expressions émotionnelles positives versus négatives. L'expression faciale de colère induit plus d'oscillations dans les bandes bta et gamma par rapport aux expressions neutre et joyeuses alors qu'un certain nombre d'études récentes ont montré que ces bandes reflétaient un traitement rapide et automatique pour les stimuli à valence négative (Gntekin et Baar, 2014). Les expressions faciales émotionnelles sont donc des objets dont le traitement entraîne la mise en œuvre d'une synchronisation cérébrale spatiale et temporelle spécifique.

2.2.2. Expressions vocales émotionnelles

2.2.2.1. Définition des expressions vocales émotionnelles

La perception des émotions est sensible à l'expression vocale des émotions encore appelée "prosodie émotionnelle". Ainsi, une personne va produire un ensemble de sons sensibles à l'épisode émotionnel en cours qui sera perçu par un auditeur en plus du message linguistique et sémantique. Dans ce contexte, certains paramètres acoustiques sont modifiés lors d'un épisode émotionnel tel que, par exemple, l'intonation, l'intensité, la durée ou les aspects spectraux de la prosodie. La prosodie émotionnelle résulte aussi des variations de la fréquence fondamentale (appelée F0) correspondant à la période fondamentale d'un signal acoustique par seconde (et donc exprimée en hertz). A partir de la F0, le contour peut être extrait correspondant à l'évolution de la F0 au cours d'un stimulus. L'intensité acoustique (exprimée en décibel) et le contour d'intensité (c'est-à-dire, l'évolution de l'intensité acoustique au cours d'un stimulus) peuvent aussi être caractérisés (Scherer, 2003).

2.2.2.2. Méthode d'évaluation

L'évaluation de la reconnaissance de la prosodie émotionnelle repose sur l'étiquetage ou la discrimination des expressions vocales émotionnelles pour différentes catégories émotionnelles. Dans la plupart des études, des expressions vocales sont présentées aux participants exprimant une émotion (souvent la joie, la peur, la tristesse ou la colère) simulée par des acteurs. La nature des stimuli utilisés est variée (phrase, mot, pseudo-mot, onomatopée). Dans certaines études, les caractéristiques physiques des sons présentés sont contrôlés (Juslin et Scherer, 2005).

2.2.2.3. Bases cérébrales de la reconnaissance de la prosodie émotionnelle

Dans une première étape de réception, l'énergie acoustique est convertie en signal neuronal par les organes sensoriels auditifs, la prosodie émotionnelle est ensuite traitée par un ensemble distribué de régions cérébrales impliquant les deux hémisphères cérébraux (Witteman et al., 2011 ; Witteman et al., 2012).

Schirmer et Kotz (2006) ont proposé un modèle neuro-fonctionnel en spécifiant trois étapes dans le traitement de la prosodie émotionnelle (figure 3). La première étape (à environ 100 millisecondes après la présentation des stimuli) consiste en l'analyse sensorielle par le cortex auditif primaire et la scissure temporale supérieure. A cette étape, la résolution temporelle serait traitée de manière différenciée par les deux hémisphères, l'hémisphère droit

analysant les modifications lentes du stimulus auditif alors que l'hémisphère gauche analyserait les modifications rapides.

La deuxième étape (aux environs de 200 millisecondes après la présentation des stimuli) concerne le traitement des aspects linguistiques (par l'hémisphère gauche) et des aspects paralinguistiques (par l'hémisphère droit) permettant la construction d'une représentation émotionnelle. Les activations relevées au niveau du sillon temporal supérieur et du gyrus temporal supérieur sont spécifiques à la voix humaine par rapport à d'autres types de stimuli (Belin et al., 2000) constituant une zone cérébrale sensible à la voix. Les paramètres acoustiques en lien avec les activations cérébrales ont été étudiés par imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) dans les régions temporales.

La troisième étape (à 300 millisecondes après la présentation des stimuli) concerne les jugements évaluatifs de la prosodie émotionnelle et des traitements sémantiques et recrute des régions corticales et sous corticales. L'amygdale agirait comme un "détecteur de pertinence" (Sander et al., 2003) et répondrait aux stimuli émotionnels de manière réflexe. Le COF, interconnecté à l'amygdale anatomiquement (Ghashghaei et al., 2007), répondrait à ces mêmes stimuli lorsque ceux-ci sont dans le focus attentionnel. Des études en neuroimagerie mettent en évidence une implication des noyaux gris centraux dans le traitement de la prosodie émotionnelle (Kotz et al., 2003 ; Sander et al., 2005a ; Ethofer et al., 2006).

L'étude dynamique temporelle par l'utilisation de l'électroencéphalographie montre une activation plus précoce des régions antérieures pour la reconnaissance de la prosodie émotionnelle par rapport au traitement linguistique ou phonémique (Grandjean et al., 2006).

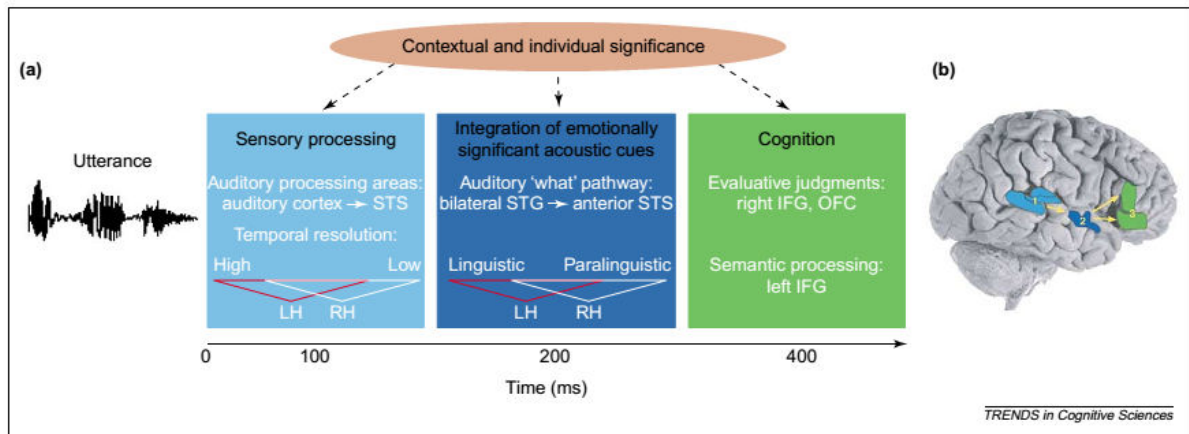


Figure 3: modèle de la perception et du traitement de la prosodie émotionnelle d'après Schirmer et Kotz (2006). (a). Les trois étapes du traitement de la prosodie émotionnelle sont décrites dans les trois quadrants. (b) Représentation des régions cérébrales impliquées avec la dynamique spatiale du traitement de la prosodie émotionnelle (flèches jaunes). Les couleurs correspondent aux étapes décrites dans les trois quadrants.

2.3. Ressenti subjectif des émotions

2.3.1. Définition du ressenti subjectif des émotions

L'expérience émotionnelle subjective, encore nommée sentiment, est une des composantes des processus émotionnels. Il est important de distinguer le sentiment de l'émotion. En effet, selon certaines théories, le sentiment subjectif de l'émotion est souvent assimilé à l'émotion elle-même (Lindquist et al., 2012). Or, dans le cadre de la théorie des composantes émotionnelles, le sentiment subjectif est décrit comme la fenêtre consciente (ou système moniteur) que nous pouvons avoir sur un épisode émotionnel, résultant de la synchronisation des différentes composantes émotionnelles (Grandjean et al., 2008). Le sentiment subjectif en tant que composante émotionnelle, fonctionne en synchronie mais également en parallèle avec les autres composantes émotionnelle. Elle va permettre le contrôle et la gestion des distributions de ressources et donnant à l'individu l'occasion de prendre conscience de l'émotion ressentie. Le système moniteur a été décrit à l'aide d'un diagramme de Venn (figure 4) dans lequel trois cercles représentent les trois aspects du sentiments subjectifs des émotions (Scherer, 2004 ; Grandjean et al., 2008). Le cercle A représente la synthèse des changements synchronisés dans les différentes composantes. Le

cercle B, partageant partiellement le cercle A, représente l'accès à la conscience du sentiment subjectif. Cet aspect se rapproche de la notion de "qualia", c'est à dire ce qu'un individu va ressentir qualitativement à un moment donné, se rapprochant le plus de la notion de "sentiment". Enfin, ces deux processus représentés par les cercles A et B sont difficilement observables et mesurables. Ainsi, le seul moyen pour rapporter une expérience émotionnelle consciente de l'émotion est le rapport verbal. Le cercle C représente la verbalisation et la communication de l'expérience émotionnelle. Elle est commune partiellement avec les cercles A et B, mettant en évidence que nos rapports verbaux ne peuvent décrire qu'une partie du ressenti subjectif des émotions.

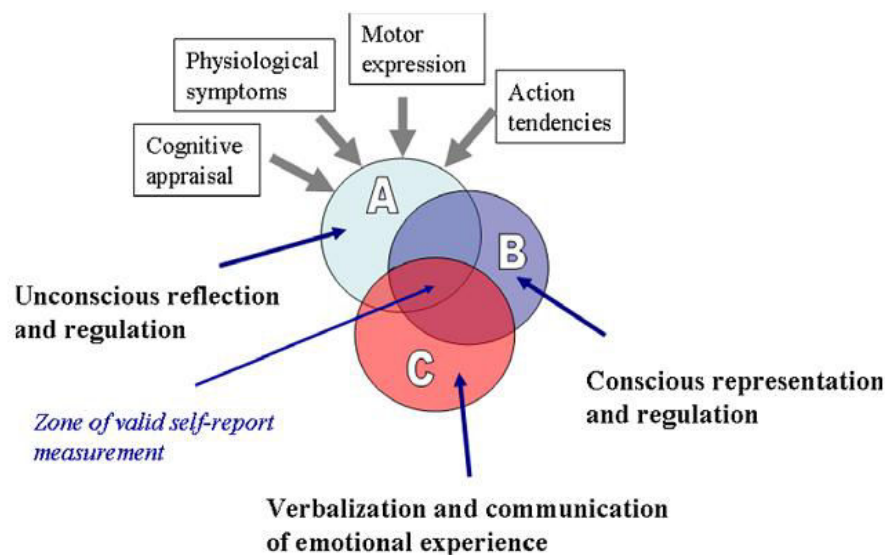


Figure 4: diagramme de Venn représentant le système moniteur du ressenti subjectif des émotions (d'après Scherer, 2004)

2.3.2. Méthode d'évaluation

Induire les émotions de façon contrôlée et standardisée pour ensuite recueillir des sentiments subjectifs émotionnels à un moment donné est une tâche compliquée, car l'émotion est un processus varié et dynamique dans le temps. Plusieurs types de méthodes sont utilisés (Philippot, 1993 ; Coan et Allen, 2007) et des types de stimuli variés sont présentés dans plusieurs modalités sensorielles. Les stimuli visuels sont très utilisés, avec la présentation d'images ou de films (Gross et Levenson, 1995 ; Rottenberg et al., 2007). Les stimuli auditifs sont également inducteurs d'émotions par le biais de la musique (Zentner et al., 2008). La modalité olfactive, constitue également un accès privilégié pour l'induction d'une large palette

d'émotions (par exemple; Porcherot et al., 2010). L'association de plusieurs modalités sensorielles permet de potentialiser l'intensité des émotions ressenties (voir par exemple, Baumgartner et al., 2006). Les émotions peuvent être également induites par des procédés de reviviscence d'épisodes personnellement vécus (Coan et Allen, 2007).

Le recueil du ressenti subjectif des émotions peut être réalisé à l'aide d'échelle comme par exemple la "*Differential Emotion Scale*" (Izard, 1991 ; pour une traduction française : Ouss, 1990). Une autre échelle, la "*Self-Assessment Manikin scale*" (Bradley et Lang, 1994), se basant sur des représentations graphiques permet de s'affranchir des labels verbaux pour décrire les émotions ressenties. Cependant, la réduction du ressenti subjectif à une échelle de valence et d'activation limite la description de la richesse et la variété des émotions qui peuvent être induites.

2.3.3. Bases cérébrales du ressenti subjectif

L'émergence du ressenti subjectif est difficile à explorer en tant que composante émotionnelle dans les études en imagerie cérébrale. Un large réseau cérébral a cependant été mis en évidence. Damasio et ses collègues (2000) ont émis l'hypothèse que l'émergence du ressenti subjectif des émotions découlerait de l'activation d'un réseau cérébral relié aux changements d'état de notre organisme (cortex insulaire, cortex somato-sensoriel, CCA, cervelet et hypothalamus). Plus précisément, l'insula, dans sa partie antérieure droite, notamment par ses relations avec le système nerveux autonome serait impliquée dans la construction de la représentation des réponses viscérales reliées à un épisode émotionnel (Critchley et al., 2004). Le ressenti subjectif fait également intervenir des processus cognitifs complexes sous tendus par le cortex préfrontal (Davidson et Irwin, 1999) ou le CCA (Lane et al., 1997). Le cervelet (Beauregard et al., 2001) et le tronc cérébral (Parvizi et Damasio, 2001) auraient également un rôle dans l'émergence du sentiment subjectif. Dans l'étude des bases cérébrales du sentiment subjectif, la pathologie psychiatrique ou neurologique peut nous éclairer. Les troubles émotionnels et cognitifs rencontrés dans ces pathologies en lien avec des dysfonctionnements cérébraux bien identifiés nous renseignent sur l'implication de structures corticales (Siegle et al., 2002) ou sous corticales (par exemple, Vicente et al., 2009) dans le ressenti subjectif.

2.4. L'activité électrodermale: un indice de réactions physiologiques liées aux émotions

2.4.1. Définition

Dans le modèle des composantes émotionnelles, les réactions physiologiques sont associées aux processus émotionnels par l'activation du système nerveux autonome. Les réactions périphériques permettent la mobilisation des ressources énergétiques de l'organisme pour préparer les réponses adaptatives lors d'un épisode émotionnel. Par la modulation du système nerveux autonome, l'activité d'une grande diversité de cibles somatiques peuvent être modifiée : l'iris, les muscles lisses des vaisseaux sanguins, des poumons ou du tractus gastro-intestinal, le foie et la vésicule biliaire, les muscles pilo-érecteurs, le cœur. L'activité des glandes sudoripares écrines, responsables de la sécrétion de sueur, constitue également un indice d'activation physiologique qui peut être mis en lien avec les processus émotionnels (Sequeira et al., 2009). L'activité électrodermale (AED) peut être divisée en deux composantes: le niveau de conductance cutanée et la réponse électrodermale (Boucsein, 2012). Le niveau de conductance cutanée fait référence à l'activité tonique de l'AED et inclue des changements lents de l'activité globale des glandes sudoripares. L'activité tonique de l'AED peut être utilisée pour mesurer la vigilance et la mobilisation des ressources générales de l'organisme (Boucsein, 2012). Inversement, la réponse électrodermale correspond à des fluctuations rapides et discrètes dans l'AED et reflète des réponses phasiques par rapport à un changement brusque dans l'environnement ou une activation cognitive (Bach et al., 2013).

2.4.2. Méthode de recueil et d'analyse de l'activité électrodermale

Le recueil de l'AED est simple et demande peu d'équipement. La plus grande densité de glandes sudoripares est localisée aux niveaux des régions palmaires et plantaires et l'AED peut être mesurée facilement dans ces régions.

Alors que la méthode de recueil de la réaction électrodermale est relativement simple, l'analyse du signal électrodermal peut se révéler complexe. En effet, une réaction électrodermale est une réaction lente qui peut survenir 2 à 3 secondes après l'apparition d'un stimulus et qui peut mettre une dizaine de seconde à retrouver son niveau de base. Ainsi, lors de stimulations répétées, il faut prendre soin à imposer un délai suffisamment long entre chaque essai. La réaction électrodermale peut être analysée selon sa latence, son amplitude et son aire sous la courbe et peut être extraite du niveau de conductance cutanée (Benedek et

Kaernbach, 2010). Deux réactions électrodermales peuvent se superposer sur les tracés en cas de stimulations trop rapprochées. Récemment, plusieurs méthodes, basées sur la modélisation mathématiques, ont été proposées pour extraire les différents paramètres (amplitudes, latence et aire sous la courbe) pour chaque réaction électrodermale, même en cas de superposition (Benedek et Kaernbach, 2010 ; Bach et al., 2013).

2.4.3. Base cérébrale de l'activité électrodermale en réponse aux stimuli émotionnels.

L'activité électrodermale reflète l'activité de l'axe sympathique du système nerveux végétatif (Critchley, 2002).

Trois voies de régulation permettent le contrôle de l'AED (Boucsein, 2012). La première met en jeu un contrôle hypothalamo-limbique, c'est à dire des influences de l'hypothalamus et du système limbique (CCA, amygdale et hippocampe) (Sequeira et Roy, 1993). L'hypothalamus réaliserait un contrôle de la réaction électrodermale relayée par le tronc cérébral ou directement par la moelle épinière. Les influences limbiques, inhibitrices ou excitatrices, seraient intégrées par le contrôle cortical puis transmises au niveau spinal par les relais hypothalamiques, les structures réticulées ou encore des projections directes des neurones préganglionnaires sudomoteurs.

Les influences controlatérales corticales et les ganglions de la base sont les structures principales de la deuxième voie de contrôle. Le cortex exercerait des effets inhibiteurs et excitateurs sur AED. Il existerait un double système de contrôle moteur : un contrôle cortico-réticulo-spinal et un contrôle corticospinal direct agissant par l'intermédiaire du tractus pyramidal, celui-ci se projetant directement sur la moelle épinière.

La dernière voie régulant l'AED serait sous le contrôle de la formation réticulée du tronc cérébral.

Des zones corticales ont été identifiées comme pouvant jouer un rôle dans l'AED. Le CPF-VM aurait un rôle dans la génération de l'AED. Des lésions du CPF-VM inhibent l'AED dans un contexte de prise de décision (Tranel et Damasio, 1994 ; Zahn et al., 1999) et plus particulièrement dans les phases d'anticipation. Critchley et ses collègues (2000) ont montré une augmentation du CPF-VM avant l'apparition de l'AED ce qui révèle le rôle de cette structure cérébrale dans la genèse de l'AED.

Des études lésionnelles ont également souligné le rôle du CPFDL dans l'AED. En effet, une lésion du CPFDL diminuerait l'amplitude des réactions électrodermales en réponses à des stimuli émotionnels (Tranel et Damasio, 1994 ; Zahn et al., 1999).

Une stimulation directe du CCA entraînerait une réponse électrodermale de forte amplitude (Mangina et Beuzeron-Mangina, 1996). L'amplitude des réactions électrodermales serait également diminuée à la suite de lésions du CCA (Tranel et Damasio, 1994 ; Zahn et al., 1999). Fredrickson et ses collègues (1998) ont montré une corrélation entre l'activité du CCA et l'amplitude des réactions électrodermales. L'activité du CCA intervient également dans la génération des réactions électrodermales lors de l'anticipation d'une récompense ou d'une punition (Critchley et al., 2001).

Les structures amygdaliennes seraient particulièrement impliquées dans la variation de l'AED lors de la présentation de stimuli émotionnels et motivationnels (Critchley, 2002).

D'autres structures cérébrales, comme les ganglions de la base et le cortex moteur pourraient contrôler l'AED (Boucsein, 2012).

Résumé

Les processus émotionnels sont des phénomènes complexes, composés de plusieurs composantes et recrutant un large réseau cérébral. Le modèle de l'évaluation cognitive, proposé par Scherer et ses collègues permet une investigation individuelle des différentes composantes émotionnelles. Ce modèle, appliqué à la pathologie psychiatrique, permet de mieux décrire le fonctionnement psychologique et les bases cérébrales associées chacune de ces composantes. Dans la suite de ce travail de thèse, nous proposons d'utiliser l'approche multi-componentielle des émotions pour investiguer l'impact des troubles cognitifs sur les différentes composantes émotionnelles dans la pathologie schizophrénique.

Chapitre 2 : Processus cognitifs dans les troubles schizophréniques

« The Mind in dementia praecox is like an orchestra without a conductor »

Emil Kraepelin 1919

Les troubles schizophréniques sont complexes et hétérogènes dans leurs présentations cliniques. Actuellement, ils sont souvent décrits dans l'opposition de deux versants : une symptomatologie productive ou positive, facilement identifiable et une symptomatologie déficitaire ou négative, bien que cette approche dimensionnelle soit de plus en plus controversée. Alors que la symptomatologie productive répond bien aux traitements médicamenteux par prise de neuroleptiques qui permettent la stabilisation de la pathologie, les troubles issus de la symptomatologie déficitaire sont moins bien décrits et par conséquent plus difficile à identifier et à traiter (Elis et al., 2013). De plus, l'impact fonctionnel de ces troubles sur la vie sociale et professionnelle est important, rendant la personne atteinte de schizophrénie dépendante des structures de soins (Couture et al., 2006 ; Irani et al., 2011).

Ainsi, une meilleure compréhension des déficits induits par les troubles schizophréniques constitue un enjeu clinique et social et économique primordial. Parmi les déficits décrits dans les troubles schizophréniques, les troubles cognitifs et émotionnels ont fait l'objet d'un intérêt majeur depuis les deux dernières décennies.

Ce chapitre présente la sémiologie de la maladie schizophrénique avec une attention particulière sur les troubles cognitifs et leurs modèles explicatifs.

1. Sémiologie psychiatrique des troubles schizophréniques

1.1. Epidémiologie

La prévalence des schizophrénies est estimée à 1 % de la population générale avec une incidence comprise entre 0,2 et 0,6 %. Le taux d'incidence est plus élevé chez les hommes. Il varie également selon la localisation géographique au sein même d'un pays (Saha et al., 2005). Le sex-ratio est proche de un. Le début est plus précoce chez les hommes.

1.2. Modèle neuro-développemental

Un modèle neuro-développemental a été élaboré par Ciompi (1988) et prévoit trois phases dans l'installation du trouble schizophrénique : une phase prémorbide, une phase prodromique et une phase aiguë.

La phase prémorbide correspond à l'apparition de critères de vulnérabilité avec des facteurs génétiques, psychosociaux et somatiques, menant à l'établissement d'une personnalité prémorbide vulnérable.

La phase prodromique est difficile à décrire sur le plan sémiologique car elle regroupe des manifestations cliniques très hétérogènes parmi lesquelles on retrouve des symptômes affectifs (dépression, culpabilité), comportementaux (passivité, ennui, retrait et conduites addictives), cognitifs (trouble du système attentionnel), physiques (perte de poids, troubles du sommeil, plaintes somatiques) et psychotiques (distorsion sensorielle, phénomène dissociatif). L'identification de cette phase, malgré la difficulté à la caractériser chez le patient, constitue un enjeu majeur dans la prise en charge précoce du patient atteint de schizophrénie.

La phase aiguë associe les trois dimensions cliniques de la schizophrénie classiquement décrites que nous abordons ci-dessous.

1.3. Sémiologie clinique

1.3.1. Critères diagnostiques selon le Diagnostic and Statistical manual of mental disorders, Fifth Edition

La définition et les critères diagnostiques de la schizophrénie ont évolués au cours du dernier siècle, au fil des différentes éditions du manuel de diagnostics et statistiques des troubles mentaux (en anglais, Diagnostic and statistical Manual of Mental disorders; DSM; dernière édition publiée en 2013). Dans les différentes éditions du DSM, plusieurs approches ont été proposées pour caractériser les troubles schizophréniques. Cependant, trois dimensions majeures sont restées constantes dans la définition de la schizophrénie: l'aspect chronique de la maladie avec un impact fonctionnel important introduit par Kraepelin (1971); la désorganisation, caractérisée par une perte d'unité de la personnalité du patient et la mise en évidence des symptômes négatifs (Bleuler, 1950) et enfin l'introduction de la symptomatologie positive ou productive par Schneider (1959). Cette approche dimensionnelle est restée le standard pour décrire la sémiologie de la maladie schizophrénique.

L'objectif de l'établissement des critères diagnostiques par le DSM permet aux cliniciens d'avoir accès à une description opérationnelle, claire et concise de la maladie schizophrénique quelle qu'en soit la culture du pays et permet également d'homogénéiser la symptomatologie des troubles schizophréniques dans les travaux de recherche.

Selon la dernière version du DSM (DSM-5; American Psychiatric Association, , 2013), les symptômes caractéristiques des schizophrénies sont le délire, les hallucinations, la désorganisation du discours, le comportement catatonique ou désorganisé ou les symptômes négatifs. Au moins la présence de deux de ces symptômes (dont au moins la présence de délire, d'hallucination ou de désorganisation) sur une période d'un mois est nécessaire pour établir le diagnostic de schizophrénie (constituant le critère A). S'ajoutent l'impact fonctionnel de la maladie sur les activités sociales et professionnelles (critère B) et des signes permanents de la perturbation persistant au moins six mois dont au moins un mois de symptômes correspondant au critère A (critère C). La présence d'un trouble schizo-affectif, d'un trouble de l'humeur (critère D) ou d'une affection médicale générale ou due à une substance (critère E) constituent des critères d'exclusion du diagnostic de schizophrénie. Enfin, le diagnostic additionnel de schizophrénie dans le cadre d'un trouble envahissant du développement (trouble du spectre autistique ou autre trouble de la communication) n'est établi que si des idées délirantes ou des hallucinations prononcées sont présentes pendant au moins un mois.

Malgré l'établissement de ces critères, la clinique des troubles schizophréniques est très hétérogène et les critères définis ci-dessus ne trouvaient pas écho dans la présentation clinique de certains patients. Pendant longtemps, la construction de sous-types de schizophrénie (désorganisée, catatonique, paranoïde ou indifférenciée) a été utilisée, bien que remis en cause lors de la conception de la quatrième édition du DSM. En effet, ces sous-types ont été reconnus alors comme peu fiables, peu stables au cours du temps et d'une valeur pronostique faible (Fenton et McGlashan, 1994). De plus, dans la littérature scientifique concernant les troubles schizophréniques, un ensemble d'études a montré l'absence de différence significative pour différents critères comme les antécédents familiaux ou personnels (Peralta et Cuesta, 2007 ; Korver-Nieberg et al., 2011), les troubles cognitifs (Korver-Nieberg et al., 2011), les marqueurs biologiques (Sallet et al., 2003), ainsi que l'évolution de la maladie (Korver-Nieberg et al., 2011). Ainsi, le DSM 5 prévoit la suppression des différents sous-types de la maladie.

Les déficits cognitifs, fréquemment rencontrés dans la schizophrénie, ont été proposés comme critères diagnostiques dans le groupe de travail établissant la cinquième version du

DSM (Tandon et al., 2013). Cependant, l'absence de spécificité de ces troubles par rapport aux autres pathologies n'a pas permis de retenir l'inclusion des troubles cognitifs dans les critères diagnostiques de la schizophrénie.

1.3.2. Symptomatologie positive

Dans l'approche dimensionnelle des troubles schizophréniques, les symptômes positifs sont les plus facilement observables. Par positif, on entend un excès d'un processus ou la présence d'un signe normalement absent dans le fonctionnement normal et comprennent les hallucinations, les délires et les troubles du cours de la pensée. La symptomatologie positive apparaît dans les phases aiguës de la maladie, avec une bonne réponse thérapeutique aux traitements par neuroleptiques, mettant en avant l'implication du système dopaminergique dans la production de la symptomatologie positive (Crow, 1985).

1.3.3. Symptomatologie négative

Les symptômes négatifs sont liés à une réduction ou à l'absence d'une fonction normalement présente dans le fonctionnement normal. On retrouve l'émoussement affectif, le repli social ou la pauvreté du discours. Les symptômes négatifs seraient corrélés à un abaissement de l'efficacité cognitive globale, un début d'entrée dans la maladie précoce et la chronicité de la maladie (Crow, 1985). Les symptômes négatifs comprennent cinq domaines basés sur un consensus d'experts (Kirkpatrick et al., 2006) : anhédonie (c'est-à-dire l'incapacité à ressentir des émotions plaisantes), le repli social, l'alogie (c'est-à-dire la réduction du discours spontané par affaiblissement des capacités cognitives) et l'émoussement affectif. Récemment, un modèle bi factoriel a été proposé pour mieux décrire les symptômes négatifs (Blanchard et Cohen, 2006 ; Kimhy et al., 2006 ; Messinger et al., 2011). Le premier facteur concerne la diminution de la motivation et du ressenti du plaisir à travers plusieurs domaines de la vie quotidienne. Le second facteur concerne une diminution des expressions et de la communication verbale et non verbale. De nouveaux outils d'évaluation sont apparus (Blanchard et Cohen, 2006; Kring et al., 2013) pour mieux comprendre les mécanismes sous-jacents de la symptomatologie négative.

1.3.4. Désorganisation

Dans la sémiologie contemporaine de la schizophrénie, la désorganisation, individualisée par Liddle (1987), correspond à une incohérence ou une inadéquation des affects et à la présence de la bizarrerie.

1.3.5. Evaluation quantitative des troubles schizophréniques

Dans les études cliniques, l'évaluation quantitative de la symptomatologie schizophrénique permet de mieux établir le lien avec d'autres facteurs explicatifs tels que les troubles cognitifs ou émotionnels. La "*positive and negative symptoms scale for Schizophrenia*" (PANSS ; Kay et al. (1987)) s'est imposée au fil du temps comme l'échelle de référence pour évaluer la symptomatologie schizophrénique. Cette échelle, composée de trois parties, permet d'évaluer les symptômes positifs, négatifs et généraux de la pathologie en 45 minutes. L'échelle positive comporte sept items qui explorent en particulier les idées délirantes, de grandeur, de persécution et l'activité hallucinatoire. L'échelle négative explore l'émoussement affectif, le retrait social, la pensée stéréotypée et la fluidité verbale en sept items également. Enfin, l'échelle de psychopathologie générale permet en 16 items d'évaluer différents symptômes comme l'anxiété, la dépression ou les troubles cognitifs. La cotation des items de 1 (absence totale) à 7 (extrême) est fondée sur le discours du patient lors de l'entretien mais également sur les éléments rapportés par les équipes soignantes ou la famille. Le score total est compris entre 30 et 120, un score élevé indiquant la sévérité et la fréquence importante des symptômes.

1.4. Thérapeutiques

Le traitement de la phase aiguë de la maladie schizophrénique amène à l'hospitalisation du patient dans la grande majorité des cas. Au cours de cette hospitalisation, le traitement de fond comprend la prescription d'un antipsychotique atypique au choix parmi quatre molécules: amisulpride, aripiprazole, olanzapine ou rispéridone. En complément, il peut être prescrit des antipsychotiques conventionnels (clopenthixol, loxapine, cyamémazine) ou des benzodiazépines à visée sédatrice ou anxiolytique pour permettre la pleine action de l'antipsychotique atypique. En cas de persistance des phénomènes hallucinatoires, l'halopéridol ou une cure d'électroconvulsivothérapie peuvent être proposées (Millet et al., 2010).

A la stabilisation de la symptomatologie positive, un traitement au long cours est proposé par antipsychotique atypique de préférence. La bonne connaissance de la maladie par le patient peut-être travaillée au sein des structures de suivi extérieur (centre médico-psychologique ou hôpitaux de jour) et s'avère indispensable à la bonne observance du traitement. Enfin, pour une large majorité des patients stabilisés, une prise en charge psycho-éducative peut-être proposée pour améliorer les compétences cognitivo-sociales dans la vie

quotidienne, favorisant une meilleure insertion sociale et professionnelle (Peyroux et al., 2013).

2. Perturbations cognitives dans les troubles schizophréniques

Les troubles neuropsychologiques ont longtemps été négligés dans la clinique des schizophrénies malgré leur description dès la fin du 19^{ème} siècle par Emile Kraepelin (1970). Une grande majorité des patients souffrant de schizophrénie sont atteints de troubles cognitifs (Heinrichs et Zakzanis, 1998 ; O'Carroll, 2000 ; Stip, 2006), présents à une phase précoce (Saykin et al., 1994 ; Gallhofer et al., 1996) et même prodromique de la maladie (Bilder et al., 2000).

Les troubles neuropsychologiques ont fait l'objet de nombreuses investigations dans le champ de la pathologie schizophrénique (Keefe et Harvey, 2012). De nombreux travaux ont adopté une approche classique par fonction cognitive sans pouvoir établir de profil de dysfonctionnement particulier (Green et al., 2004 ; Keefe et al., 2007 ; Nuechterlein et al., 2008 ; Nuechterlein et al., 2009). D'autres auteurs (Friston et Frith, 1995 ; Hardy-Baylé et al., 2003 ; Lesh et al., 2011) ont proposé des altérations globales pour expliquer les troubles cognitifs relevés dans les schizophrénies. Dans ce chapitre, nous ferons un résumé des dysfonctionnements cognitifs relevés dans la schizophrénie en adoptant les deux types d'approche : par fonctions et par un modèle d'explication plus global actuellement décrits dans la littérature scientifique.

2.1. Approches par fonctions

Nous focaliserons notre propos sur deux fonctions cognitives: les processus attentionnels et les fonctions exécutives, plus particulièrement explorés et discutés dans la partie expérimentale de cette thèse.

2.1.1. Processus attentionnels

Le système attentionnel est généralement divisé en plusieurs sous composantes comprenant l'alerte (ou réaction d'orientation), l'attention soutenue (ou la vigilance), l'attention sélective et l'attention divisée. Nous allons décrire pour chacune de ces composantes les troubles rapportés dans les troubles schizophréniques.

L'alerte est définie comme l'état d'éveil du système nerveux central nécessaire au traitement de l'information de l'environnement. L'alerte tonique permet une fluctuation des processus attentionnels. Elle est lente, générale, graduelle et involontaire, soumise à la chronobiologie de l'organisme. L'alerte phasique permet d'amplifier son niveau attentionnel

de façon transitoire en fonction de la présentation d'un signal avertisseur de la survenue d'un stimulus attendu, constituant une réaction d'orientation. Ce signal avertisseur est pertinent pour l'adaptation de l'organisme. La répétition du signal avertisseur a pour effet de diminuer la réaction d'orientation, et la pertinence des réactions face à ce stimulus diminue également. Cet effet est réduit dans les troubles schizophréniques (Gray, 1998 ; Kapur, 2003 ; Ludewig et al., 2003 ; Corlett et al., 2009), avec des manifestations physiologiques tel que le maintien des clignements des yeux, même à la présentation répétée du même stimulus (Cadenhead et al., 2000), s'interprétant comme le maintien d'un état d'alerte continu dans la schizophrénie.

La vigilance ou l'attention soutenue correspond à la capacité à maintenir son attention sur une période prolongée. Ce type d'attention est déficitaire dans les troubles schizophréniques en lien avec la désorganisation et les symptômes négatifs mais sans influence des traitements par neuroleptiques (Liu et al., 1997 ; Cornblatt et Malhotra, 2001).

L'attention sélective renvoie à la capacité de sélectionner un signal cible parmi un ensemble de signaux distracteurs. Elle met en jeu des capacités d'anticipation dans la détection du stimulus pertinent et des capacités d'inhibition pour le traitement des stimuli distracteurs. Cette fonction est assimilable à un zoom attentionnel permettant le traitement efficace du stimulus pertinent. Cette capacité est altérée dans la schizophrénie comme le montrent de nombreuses études et semble être un trouble fondamental dans cette pathologie (Nuechterlein et al., 2009).

Enfin, l'attention partagée correspond à la capacité à traiter simultanément plusieurs catégories d'informations pertinentes. Les ressources attentionnelles sont donc partagées entre plusieurs focus attentionnels simultanés pour traiter plusieurs types d'informations. Dans les troubles schizophréniques, c'est la mobilisation des ressources attentionnelles qui serait diminuée par rapport à l'allocation attentionnelles sur les différents stimuli (Granholm et al., 1996).

2.1.2. Les fonctions exécutives

Les troubles des fonctions exécutives sont considérés comme une perturbation importante dans la schizophrénie (Eisenberg et Berman, 2009). Il a été rapporté un déficit dans les tâches dite contrôlées et requérant une utilisation volontaire des ressources cognitives (comme pour les processus d'inhibition ou de résistance à l'interférence) alors que les tâches plus automatiques ne seraient pas déficitaires dans les troubles schizophréniques (Paulik et al., 2009). Une méta-analyse menée par Johnson-Selfridge et Zalewski (2001) portant sur 71

études (comprenant en totalité 176 patients) montre que le déficit exécutif s'aggrave avec le nombre d'hospitalisation, mettant en évidence un effet de la sévérité de la maladie sur le fonctionnement exécutif. Nous décrivons dans les prochaines parties les données de la littérature concernant les processus exécutifs les plus étudiées dans les troubles schizophréniques.

2.1.3.1. Catégorisation et maintien

La catégorisation fait référence au raisonnement analogique conduisant à organiser les informations pour les grouper ou les trier. Le test le plus souvent utilisé dans la littérature est le test de classement de cartes du Wisconsin (Wisconsin Card Sorting Test, WCST ; voir Annexe 1). De nombreux travaux montrent des difficultés de la part des patients atteints de schizophrénie à réaliser ce test (Johnson-Selfridge et Zalewski, 2001 ; Li, 2004). Une aide par la verbalisation des stratégies permet aux patients atteints de schizophrénie d'améliorer leur performance (Goldman et al., 1992 ; Perry et Braff, 1998).

2.1.3.2. Inhibition et résistance à l'interférence

L'inhibition concerne la capacité à supprimer volontairement l'allocation des ressources cognitives vers des stimuli non pertinents pour la tâche en cours. La résistance à l'interférence permet d'ignorer les stimuli non pertinents pour la tâche en cours. Le test de Stroop (1935, voir annexe 1) est classiquement utilisé pour mesurer les capacités d'inhibition et de résistance à l'interférence. En utilisant ce test, une grande majorité des études montrent un déficit d'inhibition et de résistance à l'interférence avec une diminution de la gestion du conflit entre un contenu pertinent que les patients doivent inhiber et l'activation des ressources cognitives pour traiter un contenu pertinent pour la tâche en cours (Perlstein et al., 1998).

2.1.3.3. Flexibilité mentale

La flexibilité mentale désigne la possibilité de commutation de processus mentaux. Elle concerne également un aspect de contrôle exécutif dans le sens où elle implique le désengagement des ressources cognitives pour une tâche non pertinente dans le but de se focaliser sur une tâche pertinente selon le contexte (Norman et Shallice). Il existe deux composantes dans la flexibilité mentale ; la composante réactive et la composante spontanée (Eslinger et Grattan, 1993). La composante réactive correspond à une adaptation face à des changements de l'environnement. La composante spontanée correspond à la capacité à générer différentes réponses dans un environnement stable.

Le test du Trail Making Test (TMT ,voir annexe 1) permet d'évaluer la flexibilité mentale réactive. Les performances sont diminuées pour les patients atteints de schizophrénie par rapport à des participants sains. Les erreurs dans la partie B mesurant spécifiquement la flexibilité mentale concernent une perte de la continuité dans la tâche à accomplir (Saykin et al., 1994). Cependant, un trouble de la stratégie d'exploration visuo spatiale et de ralentissement psychomoteur n'est pas à exclure pour expliquer la baisse de performance des patients atteints de schizophrénie à cette épreuve (Mahurin et al., 1998).

La génération d'information par la recherche stratégique en mémoire fait appel à des capacités de partitionnement et de flexibilité mentale (Troyer et al., 1997) et peut être évaluée par le test des fluences verbales (Annexe 1). Les participants doivent générer le plus de mots possible appartenant à une catégorie sémantique ("animaux" ou "meubles" pour les fluences sémantiques) ou commençant par une lettre déterminée ("p" ou "r") pour les fluences phonémiques). Cette épreuve induit deux stratégies, le partitionnement et la flexibilité. Le partitionnement implique une production d'au moins deux mots pour une sous-catégorie sémantique (par exemple, les animaux domestiques dans la tâche de fluence sémantique avec le critère de recherche "animal") ou phonémique (par exemple, les mots commençant par "pr" pour la tâche de fluence phonémique avec le critère de recherche "commençant par p"). La flexibilité désigne la capacité à changer de sous catégorie. Un déficit marqué a été mis en évidence dans la schizophrénie, avec une atteinte plus importante pour les fluences sémantiques que phonémiques (Bokat et Goldberg, 2003 ; Henry et Crawford, 2005), mettant en évidence une atteinte l'accès à la mémoire sémantique (Phillips et al., 2004 ; Ojeda et al., 2010). Cependant, d'autres études expliqueraient ce résultats par une atteinte du partitionnement et de la flexibilité mentale dans la recherche stratégique en mémoire sémantique (Joyce et al., 1996 ; van Beilen et al., 2004 ; Berenbaum et al., 2008).

2.1.3.5. Mémoire de travail

Selon le modèle classique de Baddeley (2000), la mémoire de travail est composée de deux systèmes esclaves : le calepin visuo-spatial (pour la rétention à court terme d'informations non verbales) et la boucle phonologique (pour la rétention à court terme d'informations verbales). Ces deux systèmes esclaves sont sous la dépendance d'un système gestionnaire, l'administrateur central, assimilable au fonctionnement exécutif permettant la répartition des ressources cognitives. Dans les troubles schizophréniques, la mémoire de travail a été explorée sous tous ses aspects excepté le buffer épisodique, peu accessible à l'expérimentation. La boucle phonologique semble préservée (Keefe, 2000 ; Salamé et al.,

2006) alors que le calepin visuo-spatial est perturbé dans les schizophrénies (Park et Holzman, 1992). Une perturbation de l'administrateur central, relié au fonctionnement exécutif, a également été montrée (Silver et al., 2003).

2.1.4. Hétérogénéité des troubles cognitifs dans les troubles schizophréniques

La description des fonctions cognitives altérées dans les troubles schizophréniques en abordant un axe d'étude par fonction montre une grande hétérogénéité des déficits cognitifs et ne permet pas de dresser un profil spécifique de l'atteinte cognitive dans la schizophrénie (Dickinson et al., 2008). Pour ces raisons, les troubles cognitifs n'ont pas intégré les critères diagnostiques du DSM 5 par manque de spécificité (Tandon et al. 2013).

La question d'une altération globale ou spécifique dans la schizophrénie est encore débattue. Plusieurs méta-analyses apportent un éclairage particulièrement important sur l'hétérogénéité des troubles cognitifs en tenant compte du stade clinique de la maladie. Ainsi Heinrich et Zakzanis en 1998 ont analysé une population de 7420 patients atteints de schizophrénie stabilisée recrutés au sein de 204 études. Les résultats montraient une dégradation cognitive marquée dans les différents domaines évalués. Une autre méta-analyse conduite par Mesholam-Gately et ses collègues (2009) s'est intéressée au fonctionnement cognitif des patients souffrant d'un premier épisode schizophrénique. Sur la base de 47 études et un total de 2204 patients ayant présenté un premier épisode aigu de schizophrénie, les auteurs montraient une atteinte cognitive affectant les dix domaines de la cognition évalués. Cette atteinte touchait plus particulièrement la vitesse de traitement de l'information et la mémoire à court terme verbale. De plus, les auteurs montraient une importante hétérogénéité des troubles cognitifs dans les populations de patients étudiées. Il est important de noter que ces résultats sont semblables à ceux relevés dans la méta-analyse d'Heinrichs et Zakzanis (1998) menée auprès de patients stabilisés apportant un argument fort sur une atteinte globale du fonctionnement cognitif dans la maladie schizophrénique. Enfin, une méta-analyse menée sur 53 études longitudinales de suivi d'évolution du profil cognitif de patients atteints de schizophrénie a montré une stabilité des atteintes cognitives qui concernent encore une fois l'ensemble des domaines évalués (Szöke et al., 2008).

Ces méta-analyses suggèrent donc une atteinte globale du fonctionnement cognitif dans la schizophrénie dès les premiers stades de la maladie avec une stabilité des troubles cognitifs au cours de l'évolution de la maladie. L'approche par fonction cognitive spécifique

s'avère donc peu efficace pour expliquer le profil hétérogène des patients atteints de schizophrénie.

2.2. Trouble central des fonctions cognitives dans la schizophrénie

Nous décrivons tout d'abord les études concernant les biais cognitifs comme facteur explicatif des troubles cognitifs relevés dans les troubles schizophréniques. Nous verrons ensuite les modèles globaux de fonctionnement cognitifs proposés ces dernières années dans les troubles schizophréniques.

2.2.1. Les biais cognitifs dans les troubles schizophréniques

On définit le biais cognitif comme un mode de traitement systématique amenant un processus erroné dans le jugement ou le comportement face à un contexte précis en se basant sur une simplification dans le traitement de l'information et permettant une prise de décision rapide suite à une détection de pertinence réduite (Haselton et al., 2005). Le "saut aux conclusions" est un biais cognitif particulier qui a été exploré dans les troubles schizophréniques concernant une prise de décision très rapide sur la base d'une faible accumulation d'informations pertinentes pour choisir la bonne option en fonction du contexte (Veckenstedt et al., 2011). On utilise des paradigmes de raisonnement probabiliste pour évaluer le biais de "saut aux conclusions". Par exemple, une tâche très employée consiste à présenter aux participants deux jarres opaques contenant des pions de deux couleurs différentes (verte et rouge) (Luchins et Luchins, 1959). Dans une des jarres, il y aura 85% de pions vert et 15 % de pions rouges et la proportion inverse dans la deuxième jarre. Le participant connaît le contenu des deux jarres. Les expérimentateurs cachent alors les deux jarres et tirent des pions, un à un, dans l'une des jarres. Le participant doit identifier la jarre d'où proviennent les pions, sur la base des tirages au sort. Un nombre considérable d'études a montré qu'entre 40 et 70 % des patients atteints de délires prenaient leur décision au bout du premier tirage de pions alors que les contrôles attendaient plus d'essais pour identifier la jarre (Huq et al., 1988 ; Garety et al., 1991 ; Fear et Healy, 1997). Cet effet a également été observé pour des patients atteints de schizophrénie en rémission sans délire (Mortimer et al., 1996) mais serait plus faible pour ces patients (Moritz et Woodward, 2005). Il semblerait également que le biais de "saut aux conclusions" serait un trait plutôt qu'un état dans les troubles schizophréniques (Peters et al., 1999 ; Menon et al., 2006). De plus, ce biais de raisonnement

peut avoir des conséquences sur l'autonomie des patients présentant des troubles schizophréniques (Andreou et al., 2014).

2.2.2. Modèles globaux du fonctionnement cognitif dans les troubles schizophréniques

Afin de mieux appréhender le fonctionnement cognitif dans les troubles schizophréniques, plusieurs auteurs ont proposé une implication de fonctionnement cognitif complexe et intégrative se référant à des notions comme l'intentionnalité (Frith, 1992), le contrôle de l'action (Hardy-Baylé et al., 2003) ou le contrôle cognitif (Chambon et al., 2008 ; Lesh et al., 2011 ; O'Reilly et al., 2014).

Le modèle de Frith (1992) permet d'établir un modèle de fonctionnement général de la cognition dans la schizophrénie. Ce modèle postule un trouble de l'initiation et du contrôle des actions volontaires consécutif à une perturbation de la prise de conscience de ses propres actions. Le contrôle des actions volontaires s'effectue à l'aide d'un système moniteur de comparaison entre le dérouls d'une action et son intention. Le modèle développé par Frith postule une altération du système moniteur amenant un défaut d'ajustement entre les actions intentionnelles et l'intention elle-même conduisant donc à une difficulté d'adaptation expliquant les troubles cognitifs des patients atteints de schizophrénie. Dans ce modèle, la prise de conscience de l'intention survient avant l'action.

Contrairement au modèle de Frith (1992), le modèle de Hardy-Baylé (2003) postule que la prise de conscience de l'intention survient en fonction de l'assimilation du contexte endogène (c'est-à-dire les informations mnésiques) et exogène (la perception de l'environnement). L'intégration contextuelle qui correspond à la sélection des informations pertinentes, à l'inhibition du traitement des informations non pertinentes, à la représentation du contexte et à l'évaluation comparative entre l'intention et l'action réalisée serait détériorée dans les troubles schizophréniques. Plus précisément, selon Hardy-Baylé (2003), c'est la désorganisation de l'intégration contextuelle qui impacte les ressources cognitives normalement dévolues à la planification de l'action, amenant une réactualisation des observations de Bleuler (1950) sur la désorganisation dans les troubles schizophréniques.

Une approche plus récente permet de rendre compte d'un trouble du contrôle cognitif dans les troubles schizophréniques. Le modèle du contrôle cognitif permet également de relier les manifestations cognitives à un dysfonctionnement du cortex préfrontal dans les troubles schizophréniques (Lesh et al., 2011). Le contrôle cognitif représente une habilité globale pour

le maintien des informations contextuelles pour un comportement donné. Le contrôle cognitif regroupe des mécanismes de sélection (voir à ce sujet, Chambers et al., 2007) et d'inhibition des réponses en fonction de la sélection des informations contextuelles pertinentes (voir les travaux de Aron, 2007). Un défaut de contrôle cognitif peut amener un large panel de déficits cognitifs de haut niveau comme la mémoire de travail ou la mémoire épisodique (Banich et al., 2009). En 2008, Chambon et ses collègues ont montré avec une démarche expérimentale que le défaut de contrôle cognitif résulterait d'une mauvaise assimilation du contexte et serait lié à un score élevé de désorganisation.

3. Neuroimagerie cognitive de la schizophrénie

3.1. Anomalies morphologiques et fonctionnelles liées aux troubles schizophréniques

Tout comme l'identification d'un phénotype cognitif précis dans la schizophrénie, la recherche de bases cérébrales des dysfonctionnements cognitifs dans les troubles schizophréniques s'est heurtée à une grande hétérogénéité des résultats présentés dans les études. Des travaux en imagerie morphologique ont montré une réduction de la matière grise dans le cortex associatif et les noyaux gris centraux chez les patients présentant un premier épisode schizophrénique (Shenton et al., 2001 ; Kubicki et al., 2007). Rapidement, des modèles de dysconnexions cérébrales ont fait leur apparition pour expliquer les troubles cognitifs en lien avec les anomalies neuroanatomiques et neurofonctionnelles dans les troubles schizophréniques (Friston et Frith, 1995 ; Graybiel, 1997). En effet, des travaux en neurophysiologie et en imagerie fonctionnelle ont montré des activations anormales distribuées dans l'ensemble du cortex cérébral ainsi que des troubles de connectivité fonctionnelle permettant de plaider pour un dysfonctionnement cognitif global dans les troubles schizophréniques (pour revue, voir Dauvermann et al., 2014) .

3.2. Anatomie fonctionnelle du contrôle cognitif

Un contrôle cognitif efficace requiert une coordination de l'activité de plusieurs régions cérébrales incluant le CPFDL, le cortex frontal médial (incluant le CCA) et les régions pariétales (Cohen et al., 2000 ; Miller et Cohen, 2001 ; Ridderinkhof et al., 2004 ; Yarkoni et al., 2005). Le CPFDL a un rôle central dans la sélection et le maintien des règles pour l'action (Watanabe, 1990 ; Watanabe, 1992). Le CCA est associé à la détection de l'erreur ou du conflit et envoie l'information au CPFDL qui augmente en conséquence son activation pour s'adapter rapidement au changement de contexte (MacDonald et al., 2000 ; Egner et Hirsch, 2005 ; Kerns et al., 2005). Le cortex pariétal permet une flexibilité de la focalisation attentionnelle par ses connexions avec le CPFDL (Miller et Cohen, 2001 ; Petersen et Posner, 2012). Les études en imagerie fonctionnelle ont montré chez des participants sains une activation d'un réseau cortical spécifique incluant le CPFDL et la CCA lors de tâches demandant un contrôle cognitif important (Dove et al., 2000 ; Braver et al.,

2003 ; Liston et al., 2006 ; Yeung et al., 2006). Des connexions importantes avec les noyaux gris centraux rendent possible l'inhibition rapide lors de tâches demandant des ressources cognitives importantes (Ridderinkhof et al., 2004 ; Aron et Poldrack, 2006 ; Aron, 2007).

3.3. Activation du cortex préfrontal associé à une dysrégulation du contrôle cognitif dans les troubles schizophréniques

Dans les atteintes fonctionnelles en lien avec une dysrégulation cognitive, le cortex préfrontal a reçu beaucoup d'intérêt de la part des chercheurs. Le CPFDL a été identifié comme une structure cérébrale impliquée de manière préférentielle dans les troubles cognitifs dans les troubles schizophréniques. De nombreuses études ont montré une diminution de l'activité de cette région cérébrale lors d'une tâche cognitive. Une méta-analyse (Minzenberg et al., 2009) a été menée sur 41 études utilisant de l'imagerie fonctionnelle pour montrer les régions cérébrales impliquées dans le contrôle cognitif dans les troubles schizophréniques. Les résultats montrent une activation du même réseau cérébral chez les personnes atteintes de schizophrénie et les volontaires sains, incluant le CPFDL, le CCA, le cortex préfrontal ventrolatéral et les structures thalamiques. Cependant, les résultats de cette méta-analyse mettent également en évidence une réduction de l'activité du CPFDL et du CCA dans la schizophrénie lors d'exécution de tâches induisant un contrôle cognitif important. D'un autre côté, les auteurs mettent en évidence une augmentation de l'activité des régions dorsales du CCA, du cortex préfrontal ventrolatéral, des structures amygdaliennes et des cortex temporaux et pariétaux dans la schizophrénie possiblement expliqués par un effet compensatoire pour s'adapter à l'accroissement des ressources cognitives nécessaires à la bonne exécution de la tâche demandée. Une autre analyse de Glahn et ses collègues (2005) conduite auprès de 12 études centrées sur les activations du CPFDL au cours d'une tâche de mémoire de travail a montré une réduction de l'activité de cette structure mettant en avant une dysrégulation d'un réseau cérébral en lien avec une augmentation de la demande en ressources cognitives dans la schizophrénie. Les patients atteints de pathologie schizophrénique ont également des troubles de la mémoire épisodique verbale. Des méta-analyses récentes ont montré une part importante d'une dysrégulation du contrôle cognitif lié à l'encodage et à la récupération en mémoire épisodique verbale liée à une diminution de l'activité du CPFDL alors que les structures hippocampiques semblent moins recrutées pour ces processus (Ragland et al., 2009).

De plus en plus d'arguments expérimentaux mettent en évidence la dysrégulation d'un réseau cortical sous cortical impliqué dans les troubles du contrôle cognitif dans les troubles schizophréniques expliquant la grande hétérogénéité des résultats au niveau des données comportementales et neurofonctionnelles.

Résumé

Les troubles schizophréniques sont hétérogènes dans leurs présentations cliniques. Ils induisent bien souvent des troubles cognitifs variés ayant un impact important dans la vie quotidienne et professionnelle. La grande variabilité des atteintes cognitives montrée par de nombreuses études a amené les chercheurs à proposer des modèles d'altération globale du fonctionnement cognitif. La perturbation du contrôle cognitif en lien avec une modification d'un réseau cortico sous cortical recueille de nombreuses validations expérimentales et permet d'expliquer l'hétérogénéité des compétences cognitives des patients atteints de schizophrénie. Au chapitre suivant, nous verrons que les troubles émotionnels largement documentés dans les troubles schizophréniques pourraient être directement associés aux troubles cognitifs.

Chapitre 3 : Processus émotionnels dans les troubles schizophréniques

Les émotions et la cognition ont souvent été étudiées séparément dans les troubles schizophréniques sans que leurs interactions mutuelles n'aient été prises en compte (Anticevic et Corlett, 2012). Ce chapitre décrit les troubles émotionnels dans plusieurs composantes: la reconnaissance, le sentiment subjectif et les réactions physiologiques ainsi que les bases cérébrales liées à ces composantes émotionnelles. Ici, nous considérerons la pathologie schizophrénique comme un modèle pathologique dynamique avec une dysrégulation du contrôle cognitif qui impacte les processus émotionnels. Ainsi, nous verrons en quoi ce modèle pathologique est adapté à l'étude des interactions entre la cognition et les processus émotionnels.

1. Reconnaissance des émotions dans les troubles schizophréniques

1.1. Reconnaissance des expressions faciales émotionnelles

La reconnaissance des expressions faciales émotionnelles a été largement investiguée au cours des dernières années auprès des patients atteints de schizophrénie. Une récente méta-analyse (Kohler et al., 2010), menée sur une période s'étendant de 1970 à 2007 recensant un total de 86 études, mettait en évidence un trouble important et constant de la reconnaissance des émotions dans les troubles schizophréniques (voir tableau 1). Le déficit de reconnaissance des émotions concernerait plus les émotions négatives comme la peur, la tristesse ou encore la colère (Edwards et al., 2002 ; Amminger et al., 2012). Cependant, malgré cette somme de travaux importante, il reste difficile de préciser les différents facteurs influençant le traitement de des expressions faciales émotionnelles par les patients atteints de schizophrénie. Les caractéristiques cliniques de la schizophrénie, comme le nombre d'hospitalisations (marquant la durée et la chronicité de la maladie), le sous-type de la pathologie (caractérisée par la prédominance de la symptomatologie positive ou négative), ainsi que l'effet du traitement neuroleptique et antidépresseur pourraient avoir un impact sur

le traitement des expressions faciales émotionnelles dans la schizophrénie (Kohler et al., 2010). La méthode d'investigation de la reconnaissance des expressions faciales émotionnelles peut également expliquer l'hétérogénéité des résultats des déficits de reconnaissance des expressions faciales émotionnelle dans les troubles schizophréniques. Les méthodes classiquement utilisées sont l'étiquetage des émotions (c'est-à-dire choisir parmi une liste de noms émotionnels celui qui correspond aux stimuli présentés) et la différenciation (c'est-à-dire distinguer si deux stimuli émotionnels sont différents ou identiques compte tenu de leur catégorie émotionnelle). Ces deux approches, amenant un choix forcé de la part du participant, peut conduire à un biais de catégorisation diminuant la finesse d'analyse des capacités de traitement des stimuli émotionnels (Scherer et Ekman, 2008).

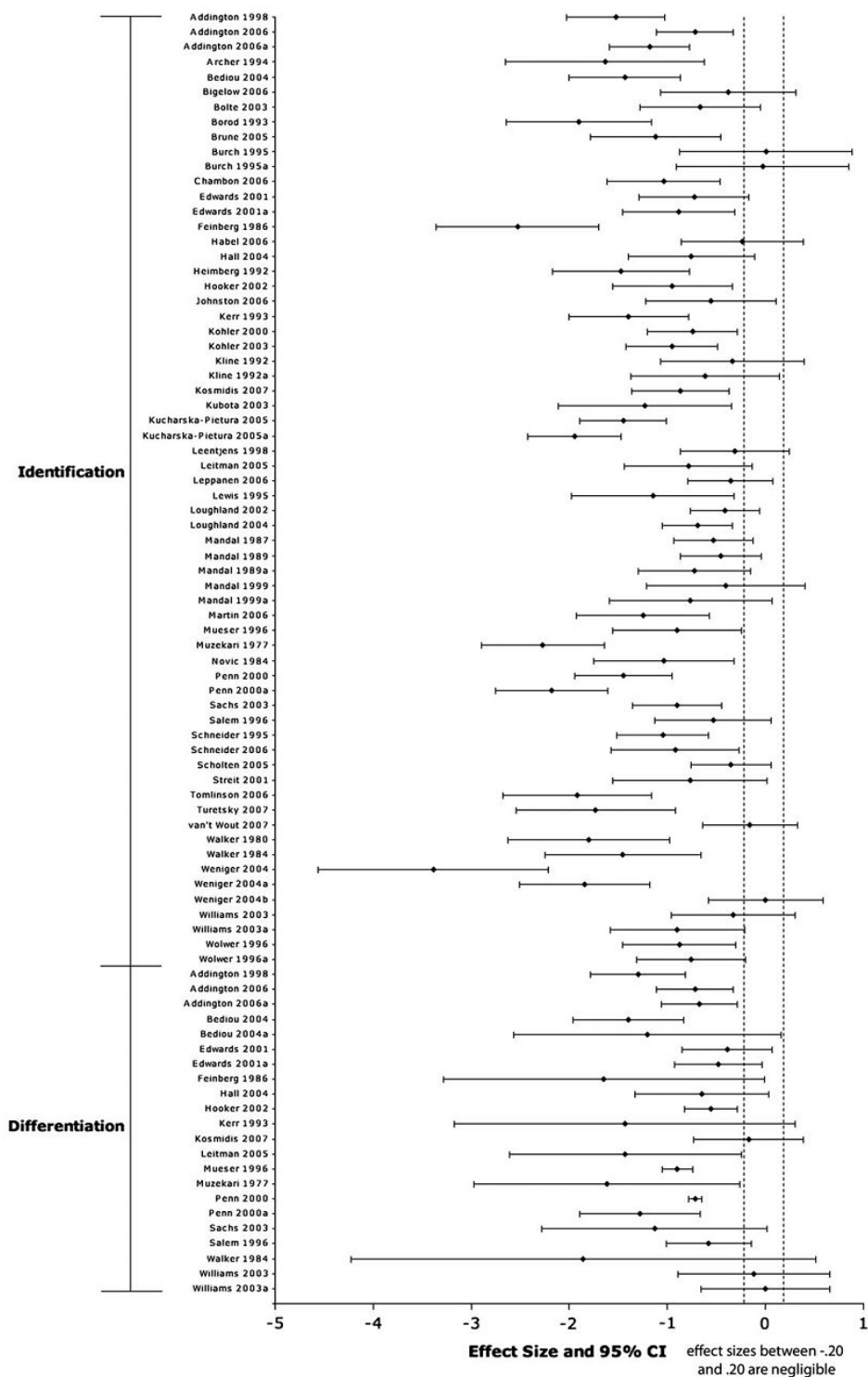


Tableau 1: tailles d'effet par étude (d de Cohen et intervalle de confiance à 95%) pour la reconnaissance des expressions faciales émotionnelles dans les troubles schizophréniques (d'après Kohler et al., 2010)

1.1.1. Etude des biais dans la reconnaissance des expressions faciales émotionnelles dans les troubles schizophréniques

La caractérisation des biais dans le traitement de l'information émotionnelle a été utilisée dans l'objectif de mieux caractériser le trouble de la reconnaissance des expressions faciales émotionnelles dans la schizophrénie. Plusieurs études se basent sur les erreurs d'attributions. Une première étude a été réalisée par Kolher et ses collègues en 2003 auprès de patients souffrant de schizophrénie stabilisée qui étaient soumis à une tâche de reconnaissance des expressions faciales émotionnelles. Par une analyse des confusions (c'est-à-dire l'analyse des erreurs pour une émotion cible), les auteurs ont montré que les patients atteints de schizophrénie percevaient le visage neutre comme exprimant des émotions négatives. Les patients auraient donc un biais de négativité lors du traitement d'une information émotionnelle. Habel et ses collègues (2010) ont également montré que les patients atteints de schizophrénie attribuaient plus d'émotion de peur pour des visages exprimant de la colère. Dans une population hétérogène de patients atteints de schizophrénie et de désordres schizo-affectifs, Premkumar et ses collègues (2008) avaient obtenu des résultats semblables. Le genre des participants peut avoir une incidence sur l'introduction de biais dans le traitement de l'information émotionnelle. Weiss et ses collègues (2007) ont montré que les hommes avec une schizophrénie stabilisée attribuaient plus de colère pour les visages neutres alors que les femmes souffrant de la même pathologie catégorisaient plus comme triste les visages neutres. Selon les auteurs de cette étude, les hommes présentant une schizophrénie présenteraient plus de comportements agressifs expliquant le biais de perception émotionnelle conduisant à traiter l'information neutre comme ayant une connotation émotionnelle de colère. L'étude des biais émotionnels a concerné des patients présentant des sous-types cliniques. Ainsi, afin de mieux caractériser l'influence de la symptomatologie clinique dans les biais de reconnaissance des expressions faciales émotionnelles, Pinkman et ses collègues (2011) ont proposé à une population de patients présentant une schizophrénie de type paranoïde et à d'autres patients présentant une schizophrénie sans délire paranoïde une tâche de reconnaissance de quatre expressions faciales émotionnelles de base (joie, tristesse, colère et peur). Les résultats se sont focalisés sur les biais d'attribution et ont montré que les patients en phase paranoïde jugeaient plus fréquemment un visage neutre comme étant colérique par rapport aux patients sans manifestation paranoïde. La symptomatologie paranoïde induirait donc également un biais émotionnel dans le traitement de l'information neutre.

D'autres types de biais ont été étudiés dans les troubles schizophréniques. Dans la vie de tous les jours, nous sommes rarement confrontés à des expressions faciales émotionnelles prototypiques mais plus à des stimuli ambigus dans des contextes sociaux particuliers. Ainsi, le déficit de reconnaissance des expressions faciales émotionnelles négatives pourraient être le résultat d'une plus grande difficulté perceptuelle liée à l'ambiguïté des stimuli négatifs par rapport aux stimuli positifs. Le sourire d'un visage heureux serait plus facile à détecter que la grimace d'un visage dégoûté par exemple. Utilisant une technique de morphing permettant d'afficher plusieurs émotions sur le même visage avec une variation progressive des intensités allant de 0 à 100% d'une émotion à une autre, Huang et ses collègues (2011) ont montré que les patients atteints de troubles schizophréniques avaient un seuil de détection de la menace plus bas, conduisant à un étiquetage plus précoce de visages comme étant émotionnellement négatifs alors que ceux-ci exprimaient plus d'intensité d'émotion positive. Une étude récente de Moritz et ses collègues (2012) a montré que les patients atteints de troubles schizophréniques commettaient plus d'erreurs pour reconnaître les expressions faciales émotionnelles négatives tout en étant plus assurés de la justesse de leur réponse. Ce biais d'assurance élevée lors d'une erreur peut être mis en lien avec des biais cognitifs comme le "saut à l'erreur" décrit également par l'équipe de Moritz (2005).

1.1.2. Atteinte du traitement sensoriel

Les patients atteints de troubles schizophréniques présentent des troubles du traitement de l'information visuelle de bas niveau, qui pourrait induire les déficits de reconnaissance des expressions faciales émotionnelles. Une perturbation du traitement des hautes fréquences spatiales reliée à une perturbation des voies magno-cellulaires a été rapportée dans les troubles schizophréniques (O'Donnell et al., 2002 ; Butler et Javitt, 2005 ; Martínez et al., 2008 ; Butler et al., 2009). Utilisant des visages hybrides, présentant des émotions différentes en basse et haute fréquence, Laprévotte et ses collègues (2010) ont montré que les patients atteints de troubles schizophréniques avaient une préférence dans le traitement des expressions faciales émotionnelles (sans effet de l'émotion présentée) présentées en basse fréquence. En utilisant la méthode des "bulles" qui consiste à masquer aléatoirement les parties d'un visage, Lee et ses collègues (2011) ont montré que les patients atteints de troubles schizophréniques avaient une stratégie d'exploration différente des participants sains pour des visages exprimant des émotions. Ces différents résultats montrent une possible influence d'une perturbation des processus sensoriels de bas niveaux (intégration de la fréquence

spatiale, exploration spatiale) dans le déficit de la reconnaissance des expressions faciales émotionnelles dans les troubles schizophréniques.

1.2. Reconnaissance de la prosodie émotionnelle

La question d'un trouble de la reconnaissance émotionnelle dans plusieurs modalités sensorielles s'est vite posée dans les troubles schizophréniques. Ainsi, la modalité vocale par l'étude de la reconnaissance de la prosodie émotionnelle a été investiguée. Une méta-analyse récente menée par Hoekert et ses collègues (2007) a montré sur la base des données de 17 études un trouble constant de la reconnaissance de la prosodie émotionnelle dans la pathologie schizophrénique (tableau 2). Cependant, les tâches et les stimuli utilisés pour évaluer la reconnaissance de la prosodie émotionnelle dans la schizophrénie sont très hétérogènes. Les stimuli peuvent être des mots (par exemple, Billingberg et Jonsson, 1965), des sons (par exemple, Jonsson et Sjöstedt, 1973), des phrases (par exemple, Leentjens et al., 1998) ou des onomatopées (par exemple, Rossell et Boundy, 2005). Comme pour la reconnaissance des expressions faciales émotionnelles, d'autres facteurs comme la variabilité des émotions étudiées, le nombre de stimuli par émotion, le genre des personnes produisant les stimuli et la présentation clinique des patients pourraient avoir un impact sur la reconnaissance des émotions exprimées par la voix et venir biaiser les résultats des études (Hoekert et al., 2007).

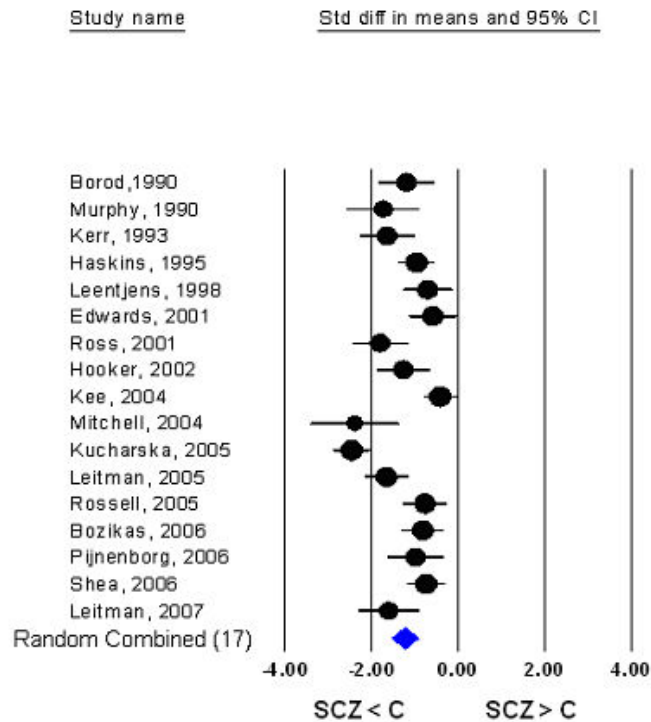


Tableau 2 : taille d'effet et intervalle de confiance à 95% pour les études de reconnaissance de la prosodie émotionnelle. La taille des points représente le nombre de participants inclus dans les études (d'après Hoekert et al., 2007).

1.2.1. Biais dans la reconnaissance de la prosodie émotionnelle

Peu d'études ont exploré les biais dans la reconnaissance de la prosodie émotionnelle dans les troubles schizophréniques. Shea et ses collègues (2007) ont proposé à 38 patients atteints de schizophrénie présentant des hallucinations auditives, 29 sans hallucinations et 31 volontaires sains des phrases sémantiques neutres prononcées avec une prosodie exprimant la peur, la joie ou d'un ton neutre. Les patients atteints de schizophrénie avec hallucinations auditives avaient des performances plus faibles en reconnaissance de la prosodie émotionnelle. De plus, les résultats montraient que les patients présentant des hallucinations attribuaient un ton neutre aux phrases prononcées avec une prosodie exprimant la tristesse. Aucun biais n'avait été mis en évidence pour les participants sains et pour les patients atteints de schizophrénie sans hallucination.

1.2.2. Atteinte du traitement sensoriel

La perception des caractéristiques acoustiques liées à des processus de bas niveaux a été explorée comme facteur explicatif du déficit de reconnaissance de la prosodie

émotionnelle dans les troubles schizophréniques. Des études ont montré que les difficultés de reconnaissance des émotions dans les troubles schizophréniques pouvaient être reliées à des déficits dans la perception des caractéristiques physiques des sons (Leitman et al. 2005 ; Jonsson et al. 1973 Matsumoto et al. 2006). Le trouble de reconnaissance des émotions véhiculées par la voix a été associé à une des difficultés dans des tâches d'appariements de tonalité ou de hauteur (Leitman et al. 2010). Ces troubles de la perception de bas niveau, également identifiés pour la modalité visuelle constituent une piste intéressante dans la compréhension des troubles émotionnels dans les troubles schizophréniques.

1.3. Reconnaissance des émotions par la modalité visuelle et auditive

Un nombre limité de travaux se sont intéressés à l'étude de la reconnaissance des émotions pour deux modalités sensorielles (visuelle et auditive) chez les mêmes patients atteints de pathologie schizophrénique. Sur la base de sept études, Edward et ses collègues (2001) décrivaient un trouble constant de la reconnaissance des émotions quelle que soit la modalité sensorielle. L'effet de la catégorie spécifique de l'émotion ou de la valence émotionnelle n'a pas été étudié. De plus, l'hétérogénéité de la population étudiée et des méthodes d'investigation utilisées sont une fois encore commentées. D'une part, la plupart des études ont proposé des tâches de reconnaissance émotionnelle à de larges groupes sans distinguer précisément les sous-types de la maladie (premier épisode, phase productive, phase chronique). Les méthodes d'investigation utilisent des stimuli très variés et peu contrôlés. Pour la modalité visuelle, l'emploi de visages et de scènes émotionnelles est un moyen privilégié d'investigation de la reconnaissance des émotions. Cependant, il existe une multitude de batterie de stimuli et les paramètres de bas niveau ne sont pas toujours contrôlés (Delplanque et al., 2007). Pour la modalité vocale, les stimuli employés sont souvent des mots ou des phrases avec une signification sémantique (considérée comme neutre), rarement des pseudo-mots (dénués de sens sémantique). Ces méthodes induisent des biais méthodologiques pouvant réduire la portée des résultats observés.

Une étude menée par Edward et ses collègues (2001) avait pour objectif de décrire les déficits de reconnaissance des émotions dans deux modalités sensorielles au sein d'une population de patients présentant un premier épisode de schizophrénie, de psychoses affectives et d'autres types de psychoses. Les résultats montraient un déficit plus important pour les patients présentant une schizophrénie avec un déficit spécifique de reconnaissance de la peur et de la tristesse pour les deux modalités étudiées. Des études plus récentes, prenant en

compte les influences des variables cliniques ont été proposées par la suite. Une étude de Kucharska-Pietura et ses collègues (2005) a investigué la perception des émotions faciales et vocales auprès de deux groupes de patients (patients en début de maladie avec un ou deux épisodes délirants et hallucinatoires et des patients avec une durée de maladie plus longue) et des participants contrôles. Tous les patients étaient traités et stables cliniquement. Les participants devaient labéliser une série de 36 photographies de visages émotionnels et une série de 35 phrases sémantiquement neutres mais prononcées avec des émotions différentes. Les résultats montrent un déficit plus important de la perception des émotions faciales et vocales pour le groupe présentant une schizophrénie avancée par rapport aux patients en début de maladie et les participants sains. Ce déficit était observé pour la valence positive et négative. Les auteurs ont mis en évidence un effet de la progression de la maladie sur la perception des émotions. L'importance de la sélection précise du stade de la maladie est donc un critère extrêmement prépondérant dans l'étude des émotions dans la pathologie schizophrénique. Une étude plus récente s'est intéressée à l'effet du genre des patients sur leurs capacités à reconnaître les émotions dans les modalités sensorielles visuelle et auditive. Ramos-Loyo et ses collègues (2012) ont proposé à un groupe de patients en début de maladie (le diagnostic a été posé en moyenne 22 mois avant les évaluations cliniques et émotionnelles) une tâche de reconnaissance des expressions faciales émotionnelles et une tâche de reconnaissance de la prosodie émotionnelle. Les résultats ont montré un déficit des patients atteints de schizophrénie dans la reconnaissance des émotions faciales et vocales mais sans impact du genre des participants sur ces résultats.

Enfin, les biais dans la reconnaissance des émotions à travers les deux modalités faciale et vocale ont été peu explorés. Pour un stimulus considéré comme émotionnellement neutre, Thaler et ses collègues ont montré que les patients attribuaient plus d'émotions négatives pour la modalité visuelle et plus d'émotions positives pour la modalité vocale. Cependant, dans cette étude, les biais étaient observés seulement pour un stimulus neutre émotionnellement. D'autres travaux ont montré que les patients atteints de schizophrénie avaient de meilleures performances pour des tâches combinant deux modalités sensorielles (par exemple lors de la présentation d'un visage et d'une voix en même temps, voir Fiszdon et Bell, 2009) mais avec des performances qui restaient moindres à celles observées dans une population de contrôles sains (de Gelder et al., 2005 ; de Jong et al., 2009) mettant en évidence un moindre bénéfice de la situation multimodale pour les patients atteints de troubles schizophréniques. Cependant, d'autres études ont montré des résultats contradictoires (Simpson et al., 2013).

L'étude de la reconnaissance des émotions dans deux modalités sensorielles met en évidence un déficit dans ces deux modalités chez les mêmes patients et apporte donc des arguments pour une atteinte qui ne concernerait pas seulement l'intégration sensorielle mais aussi une mauvaise régulation qui impliquerait des processus cognitifs de haut niveau.

2. Sentiment subjectif des émotions et activation physiologique dans les troubles schizophréniques

L'étude de l'expérience émotionnelle, c'est-à-dire la composante du sentiment subjectif émotionnel est au cœur de la compréhension de la perturbation des émotions dans les troubles schizophréniques. En effet, très tôt dans la description de la maladie, la perturbation des activations physiologiques liés à des difficultés à ressentir les émotions ont été décrits (Bleuler, 1950 ; Tremeau, 2006). L'étude du sentiment subjectif et des activations physiologiques liés aux émotions sont souvent menées simultanément en induisant les émotions avec plusieurs types de stimuli et en relevant différents paramètres physiologiques comme la variation du rythme cardiaque ou l'activité électrodermale.

2.1. Sentiment subjectif

Comme nous l'avons décrit dans le chapitre I de cette première partie, il existe plusieurs méthodes pour induire les émotions. Certaines, comme l'induction émotionnelle par extraits de films, permettent de se rapprocher des situations les plus écologiques avec l'utilisation de plusieurs canaux sensoriels, d'autres, comme la reviviscence d'un épisode émotionnel vécu par le participant permettent d'induire des émotions intenses mais très hétérogènes et difficilement contrôlables par l'expérimentateur (Coan et Allen, 2007). Il y a peu d'études concernant le sentiment subjectif utilisant des méthodes standardisées dans les troubles schizophréniques. Un total de 26 études s'est intéressé au fonctionnement cette composante émotionnelle (Cohen et Minor, 2010). De plus, plusieurs types de stimuli ont été utilisés pour induire les émotions : odeurs, nourriture, visages ou images complexes (voir la revue de Kring et Moran, 2008). Malgré la variabilité des méthodes utilisées, la plupart des études a montré un sentiment subjectif émotionnel des patients présentant un trouble schizophrénique comparable à ceux de participants sains (Cohen et Minor, 2010 ; Strauss et Herbener, 2011 ; Kring et Elis, 2013). Cependant, Cohen et Minor (2010) ont montré que les patients présentant une schizophrénie pouvaient aussi rapporter plus d'émotions négatives quand le stimulus devait induire des émotions positives ou neutres, amenant un sentiment subjectif beaucoup plus nuancé par rapport aux participants sains. L'origine de cette variabilité dans le sentiment subjectif émotionnel a été discuté très tôt par Bleuler (1950), introduisant le concept d'ambivalence émotionnelle. D'autre part, des travaux plus précis ont montré que les patients présentant des troubles schizophréniques avaient tendance à

expérimenter des ressentis émotionnels négatifs lors d'induction d'émotions positives (Trémeau et al., 2009 ; Cohen et al., 2010 ; Trémeau et al., 2010). Dans la méta-analyse de Cohen et Minor (2010), les résultats montrent des réactions négatives importantes pour les stimuli positifs (d de Cohen=0.70) et stimuli neutres (d de Cohen =0,73). Plusieurs facettes du sentiment subjectif liées aux émotions sont donc à prendre en considération dans les troubles schizophréniques.

2.2. Activation physiologique

Peu d'études se sont focalisées sur les réactions physiologiques induites par des émotions dans les troubles schizophréniques. L'AED a été utilisée pour mesurer les réactions physiologiques en réponse aux émotions dans les troubles schizophréniques. Certaines études mettaient en évidence une augmentation de l'AED (Williams et al., 2004 ; Williams et al., 2007) alors que d'autres études ont montré une diminution de l'AED en réponse à des stimuli émotionnels (Schlenker et al., 1995 ; Taylor et al., 2002). Dans d'autres études, les patients présentant un trouble schizophrénique avaient une AED semblable à celle des participants sains (Volz et al., 2003 ; Hempel et al., 2005). En utilisant des extraits de films induisant trois émotions (peur, tristesse et joie), Kring et Neale (1996) ont observé que les patients souffrant de troubles schizophréniques avaient une plus grande activité électrodermale quelle que soit la valence (positive ou négative) mais ressentaient plus négativement les films induisant des émotions négatives. Fakra et ses collègues (2008) ont utilisé une batterie standardisée d'extraits de films avec un large panel d'émotions (colère, peur, dégoût, tristesse et joie) plus des extraits émotionnellement neutres pour induire les émotions chez des patients souffrant de troubles schizophréniques. Les patients traités par halopéridol (antipsychotiques de première génération) avaient une activité électrodermale plus faible par rapport aux patients traités par risperidone (antipsychotique atypique). L'absence de groupe contrôle limitait la généralisation des résultats dans les troubles schizophréniques. Le faible nombre d'études et la diversité des méthodes utilisées ne permettent pas actuellement de conclure sur la caractérisation des réponses physiologiques aux stimuli émotionnels dans les troubles schizophréniques. Les paramètres cardiaques ont été enregistrés dans quelques études citées précédemment (Schlenker et al., 1995 ; Kring et Neale, 1996 ; Volz et al., 2003 ; Hempel et al., 2005 ; Fakra et al., 2008). Les résultats étaient hétérogènes avec certaines études qui montraient une variabilité de la fréquence cardiaque semblable aux participants sains (Schlenker et al., 1995 ; Volz et al., 2003) et une étude (Hempel et al., 2005) qui montrait une augmentation de la

pression diastolique en réponse à des stimuli positifs chez les patients atteints de schizophrénie.

Enfin, le réflexe de sursaut, qui peut être utilisé comme indicateur physiologique des processus émotionnels ne semble pas être perturbé dans la schizophrénie (Schlenker et al., 1995 ; Curtis et al., 1999 ; Volz et al., 2003).

3. Bases cérébrales des processus émotionnels dans les troubles schizophréniques

Dans la littérature concernant les processus émotionnels dans la schizophrénie, une confusion est fréquemment observée entre la reconnaissance et le sentiment des émotions. Ainsi, les travaux de revue et de méta-analyse pour les activations cérébrales englobent ces deux composantes émotionnelles. Dans cette partie, nous ferons une synthèse des travaux traitant des bases cérébrales de la reconnaissance et du ressenti des émotions dans les troubles schizophréniques, puis nous discuterons des travaux plus spécifiques mettant en relation les modifications de l'activité cérébrale et électrodermale liées aux émotions dans les troubles schizophréniques.

3.1. Bases neuronales de la reconnaissance et du sentiment subjectif des émotions dans les troubles schizophréniques

Plusieurs études utilisant la technique de l'imagerie fonctionnelle par l'IRMf ont mis à jour des activations cérébrales anormales lors du traitement et du sentiment subjectif des émotions dans les troubles schizophréniques. Les résultats des travaux traitant des activations cérébrales en réponse à des visages émotionnels dans les troubles schizophréniques ont produit des résultats assez contrastés. Une méta-analyse menée par Li et ses collègues (2010) a été menée sur 15 études traitant exclusivement de la reconnaissance des expressions faciales émotionnelles (par étiquetage, discrimination ou visionnage passif). Les résultats ont montré une plus faible activation bilatérale des régions amygdaliennes, des girs parahippocampiques bilatéraux, des noyaux lenticulaires et du gyrus frontal supérieur droit pour les patients présentant une schizophrénie par rapport aux participants sains. La réduction de l'activation des amygdales et d'un réseau incluant les régions frontales et les noyaux gris centraux semblent expliquer les anomalies de reconnaissance des émotions dans les troubles schizophréniques. Peu d'études ont exploré les activations cérébrales en réponses à la prosodie émotionnelle dans la schizophrénie. Une première étude utilisant l'IRMf, conduite par Mitchell et ses collègues (2004) a montré une activation plus importante du lobe temporal gauche lors d'une tâche de reconnaissance de la prosodie émotionnelle pour les patients présentant des troubles schizophréniques alors que les volontaires sains activaient plus le lobe temporal droit. En utilisant l'IRMf, Bach et ses collègues (2009) ont montré que l'activation temporo-pariétale gauche constatée chez des participants sains lors de l'écoute de pseudo-

mots prononcés avec différentes prosodies émotionnelles négatives était diminuée chez les patients atteints de troubles schizophréniques avec hallucinations auditives. Les patients avec hallucinations auditives présenteraient une augmentation anormale des activités du COF, de l'insula, de cortex cingulaire postérieur et des structures amygdaliennes de l'hémisphère droit pendant l'écoute de stimuli vocaux émotionnels (Sanjuan et al. 2007) et une moindre activation des régions hippocampiques et des noyaux amygdaliens gauches par rapport aux patients sans hallucinations à l'écoute de pleurs (Kang et al. 2009).

L'hypothèse de l'hypoactivation amygdalienne aussi bien dans la reconnaissance (à travers la modalité visuelle et vocale) que dans le sentiment subjectif des émotions a fait l'objet d'une méta-analyse de Anticevic et ses collègues (2012a). Incluant les études concernant la reconnaissance et le sentiment subjectif des émotions uniquement négatives utilisant un large panel de stimuli (images, visages, voix, odeurs), ces auteurs ont montré une activation des régions amygdaliennes réduite chez les patients atteints de schizophrénie (seulement en contraste avec des stimuli neutres émotionnellement). Ces résultats ont été interprétés comme une hyper-activation aux stimuli neutres plutôt qu'une hypo-activation face aux stimuli émotionnels négatifs. Dans les troubles schizophréniques, le stimulus neutre, dénué de valence émotionnelle, serait donc perçu comme pertinent, amenant l'activation amygdalienne observée en cas de détection de pertinence émotionnelle chez le participant sain (Sander et al., 2003). Une troisième méta-analyse récente a été menée par Taylor et ses collègues (2012), portant sur un large échantillon d'études variées sur le plan méthodologique : études concernant la reconnaissance ou le sentiment subjectif des émotions avec des tâches implicites ou explicites utilisant plusieurs modalités sensorielles. Les résultats révèlent qu'en plus d'une hypo-activation amygdalienne bilatérale, des hypo-activations bilatérales dans le CCA (pour des tâches de traitement des émotions) et les régions médiales et dorsolatérales du cortex préfrontal (pour des tâches cognitivo-émotionnelles) ont été observées pour les patients présentant une schizophrénie. De plus, les auteurs ont mis en évidence un effet des types de tâches sur les différences entre les activations cérébrales en comparant les tâches explicites (par exemple, évaluer l'émotion exprimée par un visage) aux tâches implicites (par exemple, identifier le genre d'un visage). Les résultats montrent une diminution des activations cérébrales pour les patients présentant une schizophrénie dans les régions amygdaliennes et le cortex préfrontal médian pour les tâches implicites. La focalisation attentionnelle sur les caractéristiques émotionnelles ou non des stimuli peut donc amener des patterns d'activation cérébrale différents dans la schizophrénie, mettant en lumière l'enlacement particulier des émotions et de la cognition dans cette pathologie.

3.2. Bases neuronales des réponses physiologiques aux émotions dans les troubles schizophréniques

Concernant les bases cérébrales de l'activité électrodermale émotionnellement induite dans les troubles schizophréniques, nous n'avons retrouvé que peu de travaux. Une étude en IRMf de Williams et ses collègues en 2004 utilisant uniquement des expressions faciales de peur, a montré que les patients présentant une schizophrénie paranoïde avaient une EDA plus élevée reliée à une réduction de l'activité amygdalienne et du cortex préfrontal médian. Ces résultats ont été interprétés par les auteurs comme une dysrégulation de l'intégration des signaux émotionnels menaçant dans les troubles schizophréniques. Une autre étude du même groupe (Williams et al., 2007) utilisant des expressions faciales de peur, de dégoût et de colère a montré une hyperactivité électrodermale en lien avec une réduction du métabolisme des régions préfrontales et des structures amygdaliennes (spécifique pour les stimuli exprimant la peur), l'insula (spécifique pour les stimuli exprimant le dégoût) et le CCA (spécifique à la colère). De plus, ces résultats étaient plus souvent rencontrés pour les patients présentant un délire paranoïde avec des impacts fonctionnels plus importants. Ces deux études, bien que limitées en nombre d'émotions utilisées (absence d'émotions positives telle que la joie), permettent d'ajouter des arguments en faveur d'une dysrégulation cognitivo-émotionnelle dans les troubles schizophréniques qui amène des comportements émotionnels peu adaptés.

Le recrutement anormal de régions cérébrales fortement impliquées dans les processus émotionnels (régions amygdaliennes, noyaux gris centraux, gyrus para hippocampique) et dans les fonctions cognitives (cortex préfrontal; CCA) mettrait en évidence une dysrégulation cérébrale impliquant une perturbation des interactions cognitivo-émotionnelles. Nous verrons dans le paragraphe suivant, une description des modèles récents concernant les régulations cognitivo-émotionnelles dans les troubles schizophréniques.

4. Interaction émotion cognition dans les troubles schizophréniques

La question de l'interaction entre émotion et cognition trouve dans la schizophrénie un modèle particulier. Au contraire des études lésionnelles, où l'état du patient est figé dans le dysfonctionnement cognitif et émotionnel induit par la lésion, la schizophrénie nous fournit un modèle pathologique dynamique qui répond aux influences du contexte et de la vie psychique du patient. Bleuler (1950) décrivait déjà au début du vingtième siècle une déconnexion entre les processus cognitifs et émotionnels dans sa description de la dissociation émotionnelle. Nous décrivons ici les données actuelles qui explorent l'interaction entre les émotions et la cognition et qui éclairent la compréhension de la présentation clinique des patients atteints de troubles schizophréniques selon quatre axes : l'influence du contexte dans le traitement de l'information émotionnelle, le maintien de l'expérience émotionnelle et l'impact des troubles motivationnels sur l'expérience émotionnelle.

4.1. Contexte et traitement de l'information émotionnelle

Un large panel d'études a montré que les patients avec schizophrénie avaient de nombreuses difficultés dans l'analyse du contexte en situation émotionnelle (Green et al., 2005 ; Kring et Campellone, 2012). De plus, les patients atteints de troubles schizophréniques ont des difficultés à porter leurs ressources cognitives vers un contexte pertinent pour s'adapter rapidement aux situations (Lesh et al., 2011). Ainsi, cette difficulté peut s'appliquer à la détection de stimuli aberrants dans un contexte émotionnel (Banich et al., 2009). Les informations émotionnelles capturent automatiquement les processus attentionnels de manière automatique (Pessoa, 2008). Le traitement automatique semblerait préservé pour les expressions faciales émotionnelles (par exemple, Linden et al., 2010) ou pour la prosodie émotionnelle (par exemple, Roux et al., 2010). Pourtant, les patients atteints de troubles schizophréniques recrutent moins les régions amygdaliennes dans des tâches de reconnaissance implicite que les volontaires sains (Li et al., 2010). Cependant, en amenant les patients à effectuer une tâche cognitive simple sur du matériel émotionnel négatif ou neutre (avec des scènes émotionnelles), les patients atteints de schizophrénie présentaient des patterns d'activation des régions amygdaliennes identiques aux participants sains (Anticevic et al., 2012a). En considérant le rôle prépondérant de ces régions dans la détection de pertinence émotionnelle (Sander et al., 2003), l'hypothèse d'un trouble de la recherche de pertinence en

contexte émotionnel a été posée (Anticevic et Corlett, 2012). Ainsi, la préservation des processus automatiques du traitement des informations émotionnelles amène à se questionner sur un bruitage cognitif lors des tâches de reconnaissance émotionnelle. Une récente étude de Christensen et ses collègues (2013) a montré que les patients atteints de schizophrénie avaient plus de difficulté à discriminer les expressions faciales émotionnelles présentées à l'endroit ou à l'envers. Grâce à une méthode de calcul de seuil de détection, les auteurs ont montré que les patients atteints de troubles schizophréniques augmentaient l'introduction de bruit dans la capture du signal émotionnel. Dans une étude portant sur les réponses cérébrales à des stimuli émotionnels, les patients atteints de troubles schizophréniques activaient moins les régions du striatum ventral (Taylor et al., 2005). De plus, les auteurs mettaient en évidence le maintien tonique de l'activité amygdalienne face aux stimuli émotionnels. Cette étude montrait donc une perturbation dans le réseau cérébral émotionnel et cognitif dans le traitement de l'information émotionnel. Ainsi, une perturbation des processus de haut niveau comme le contrôle cognitif pourrait expliquer le traitement inefficace de l'information sensorielle et l'introduction de biais dans le traitement des émotions (Banich et al., 2009 ; Anticevic et Corlett, 2012).

4.2. Troubles de l'expérience émotionnelle des émotions positives : impact des troubles émotionnels et motivationnels

Le trouble de l'expérience émotionnelle, c'est-à-dire du sentiment subjectif émotionnel associé aux réactions physiologiques, pour les émotions positives est considéré comme une caractéristique centrale dans les troubles schizophréniques. L'anhédonie correspond à ce trouble et a été décrit tôt par Kraepelin et Bleuler. L'anhédonie est une des caractéristiques de la symptomatologie négative des troubles schizophréniques (Messinger et al., 2011). Une meilleure compréhension de la symptomatologie négative constitue un enjeu majeur pour la prise en charge des patients pour lesquels les traitements pharmaceutiques et cognitifs sont encore peu efficaces.

Récemment, Kring et Barch (2014) ont proposé un modèle intégratif expliquant les fondements des processus émotionnels et motivationnels dans la symptomatologie négative des troubles schizophréniques, mettant également en lumière l'implication des structures cérébrales associées au contrôle cognitif (Figure 5). D'une part, Kring et ses collègues ont souligné l'importance de la caractérisation du déroulement temporel de l'émotion en distinguant l'anticipation, la perception immédiate ("in-the-moment" ou "consummatory" en anglais), et

le maintien des réponses émotionnelles positives (Kring et Elis, 2013). D'autre part, Barch et ses collègues (Barch et Downd, 2012) soulignent l'importance de la mobilisation de ressources cognitives permettant de développer et de maintenir activement un plan nécessaire à l'accomplissement d'un comportement plaisant.

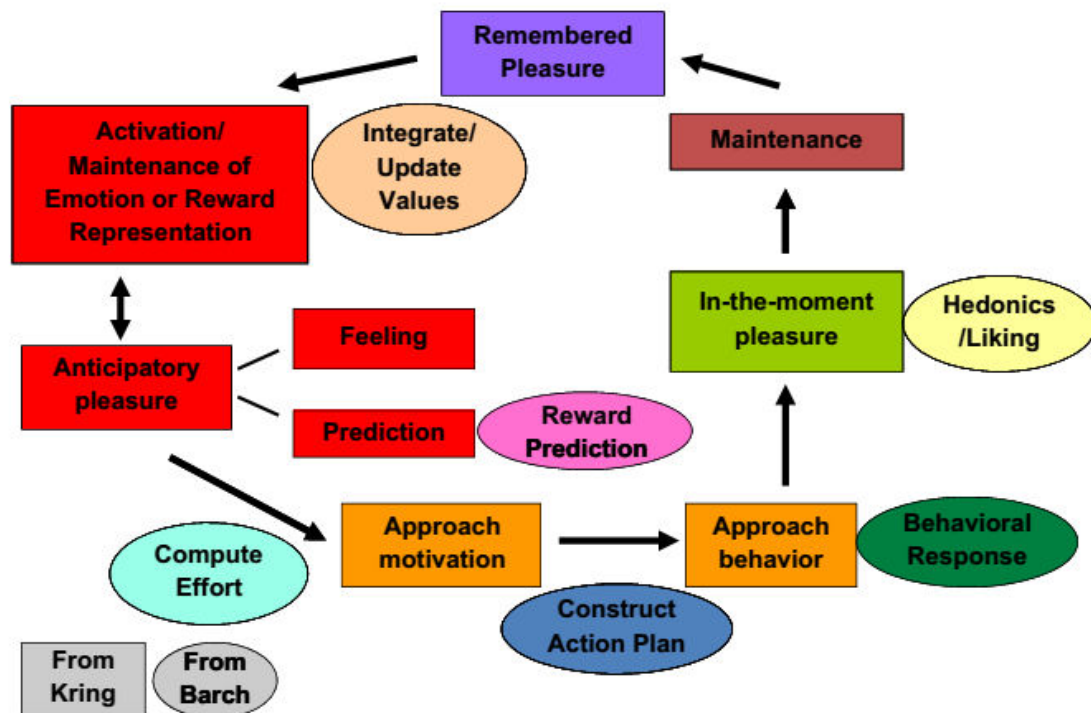


Figure 5: modèle de l'expérience émotionnelle d'après Kring et Barch, 2014

Ce modèle permet d'expliquer la préservation des capacités à ressentir les émotions au moment de l'induction émotionnelle dans les troubles schizophréniques alors que les patients éprouvent des difficultés à éprouver des émotions positives dans leur vie quotidienne. De plus, le trouble motivationnel, dans la difficulté à mobiliser des ressources cognitives et physiologiques pour anticiper une expérience émotionnelle positive peut expliquer cette dissociation. L'étude de l'impact des troubles cognitifs sur la capacité à maintenir le sentiment subjectif émotionnel et sur la mobilisation des ressources pour induire la motivation dans le sentiment subjectif émotionnel pourrait apporter un nouvel éclairage aux troubles du ressenti subjectif des émotions dans les troubles schizophréniques.

Une donnée solide de la littérature montre que la perception immédiate ("in the moment" ou "liking") d'un épisode émotionnel n'est pas perturbée dans les troubles schizophréniques (Kring et Moran, 2008 ; Cohen et Minor, 2010 ; Kring et Campellone, 2012 ; Llerena et al., 2012).

Cependant les patients atteints de schizophrénie ont tendance à éprouver plus de ressenti négatif en plus du ressenti des émotions positives. Les causes de cette ambivalence émotionnelle, très observée cliniquement, a reçu un nouveau regard de la part des chercheurs récemment. Ainsi, Kring et Elis (2013) ont proposé que l'ambivalence émotionnelle lors de l'induction émotionnelle peut être expliquée par une influence des troubles cognitifs (et plus particulièrement du contrôle cognitif) dans le maintien du sentiment subjectif émotionnel pour ensuite l'évaluer grâce aux échelles. En effet, lors des procédures expérimentales, les participants sont exposés à un stimulus émotionnel, puis quelques instant après, ils doivent reporter verbalement ou à l'aide d'échelles leurs ressentis émotionnels. Les troubles du contrôle cognitif peuvent venir perturber ce report, alors que l'expérience émotionnelle "sur le moment" peut être préservée. Une étude de Ursu et ses collègues (2011) a permis de tester l'influence du contrôle cognitif sur le sentiment subjectif des émotions. Dans une tâche en IRMf, ces auteurs ont proposé à des patients présentant des troubles schizophréniques de maintenir pendant un certain délai l'expérience émotionnelle ressentie lors de la présentation d'images neutres ou négatives. Lors du maintien du sentiment subjectif émotionnel, les patients montrent une réduction de l'activité du CPFDL, impliqué dans le contrôle cognitif. Ces résultats montrent l'importance de prendre en considération les troubles cognitifs dans l'étude du ressenti émotionnel dans les troubles schizophréniques. L'ambivalence des ressentis subjectifs lors d'induction d'émotions négatives peut venir d'une difficulté à inhiber une anhédonie présente en permanence (introduisant un "bruit émotionnel négatif") conduisant à l'ambivalence émotionnelle (c'est-à-dire ressentir une émotion négative et positive lors d'induction de situations positives) (Horan et al., 2006 ; Trémeau et al., 2009 ; Cohen et al., 2010 ; Strauss et Gold, 2012).

4.3. Mobilisation des ressources et anticipation des émotions positives

La part des processus cognitifs liés à la motivation dans les émotions a peu été investiguée dans les troubles schizophréniques. Pourtant, l'apathie est observée fréquemment dans cette pathologie (Strauss et al., 2014, pour revue). La présentation clinique de l'apathie peut avoir une dimension motrice, cognitive et émotionnelle (Marin, 1991). Liée à la symptomatologie négative de la schizophrénie, l'apathie a un impact sur le fonctionnement cognitif (Konstantakopoulos et al., 2011). De plus, les difficultés des patients présentant une apathie dans le cadre des troubles schizophréniques pourrait concerner la mobilisation de ressources cognitives dans le cadre de situations émotionnelles.

L'anticipation ("waiting" est le terme utilisé dans la littérature anglophone) des émotions positives induit des prédictions sur la survenue d'un événement positif ("à quel point vais-je aimer le concert de mon artiste préféré?") mais aussi un sentiment positif sur les connaissances que nous avons concernant les événements qui vont se produire ("je ne peux plus attendre ; vivement le début du concert!"). Des déficits dans l'anticipation des émotions positives ont été montrés dans les troubles schizophréniques (par exemple, Barch et Dowd, 2010 ; Kring et Caponigro, 2010). Ainsi, les patients atteints de troubles schizophréniques ont des difficultés à anticiper et à prédire et à ressentir par anticipation l'aspect plaisant d'un événement futur.

De plus, les patients seraient moins motivés dans la recherche des sensations plaisantes. Selon Barch et Dowd (2010), deux composantes sont décrites dans les processus motivationnels: l'évaluation de la récompense ou du résultat souhaité et l'évaluation de l'effort à mettre en œuvre pour obtenir la récompense ou le résultat souhaité. Ces deux composantes permettent l'accomplissement des comportements dirigés vers un but, c'est-à-dire, les actions ou comportements nécessaires pour atteindre un but ou une récompense souhaitée. Des études comportementales ont montré que les patients atteints de schizophrénie ont des déficits dans l'évaluation de la récompense (par exemple, Gold et al., 2012 ; Brown et al., 2013). Ces déficits sont reliés à des changements structurels et fonctionnels du COF (par exemple, Waltz et Gold, 2007 ; Waltz et al., 2010). Par contre, l'évaluation de l'effort pour atteindre un but a été peu investiguée. Une étude récente de Gold et ses collègues (2013) a proposé à des patients souffrant de schizophrénie de choisir entre deux tâches : appuyer 30 fois sur une touche pour obtenir une récompense constante d'un dollar ou appuyer 100 fois sur une touche pour obtenir une récompense variable de 3 à 7 dollars. Les participants étaient également informés de la probabilité d'obtenir la récompense qui était soit de 50 % soit de 100%. Les patients qui avaient le plus de symptômes négatifs faisaient moins d'effort pour obtenir une récompense certaine par rapport aux témoins sains. Les patients n'évaluaient pas correctement l'effort à fournir même dans des situations où il semblait pertinent de se motiver pour obtenir une récompense certaine.

Les troubles de la motivation dans la schizophrénie seraient donc en partie la conséquence d'une mauvaise conversion de l'évaluation de la récompense et de l'effort dans la mobilisation des ressources pour achever un comportement dirigé vers un but inducteur d'émotion positive. La perturbation du contrôle cognitif pourrait expliquer ce déficit, aucune étude à l'heure actuelle porte sur ce sujet.

Résumé

Les troubles émotionnels dans la pathologie schizophrénique sont très hétérogènes et concernent plusieurs composantes émotionnelles. Dans la compréhension de ces troubles, il semble de plus en plus pertinent de se pencher sur l'influence des dysfonctionnements cognitifs sur les processus émotionnels. La littérature récente met en évidence un impact des troubles cognitifs dans les capacités des patients atteints de schizophrénie à reconnaître et à ressentir les émotions. Les bases cérébrales des troubles émotionnels dans la schizophrénie mettent en évidence l'implication des régions traditionnellement recrutées dans les processus émotionnels mais aussi dans le contrôle cognitif. Ces influences mutuelles n'ont été que peu explorées dans le cadre de la schizophrénie stabilisée dans ces différentes composantes émotionnelles.

Deuxième partie : Questions posées et hypothèses

" Ez ikusi, ez ikasi " (expression basque se traduisant par "pas vu, pas appris")

Devise d'Antoine d'Abbadie (1810-1897), membre de l'Académie des Sciences

La pathologie schizophrénique produit des troubles cognitifs et émotionnels hétérogènes avec des impacts importants sur la vie quotidienne et sociale et nous donne l'occasion d'étudier le lien entre les processus cognitifs et émotionnels en constituant un modèle pathologique complexe. Ainsi, les sciences psychologiques peuvent apporter un ensemble d'outils permettant de mieux comprendre la relation entre la cognition et les émotions dans les troubles schizophréniques. Les troubles émotionnels et cognitifs dans les troubles schizophréniques ont souvent été traités de façon isolée, sans que leurs influences mutuelles ne soient mises en évidence. De plus, dans la phase stabilisée de la maladie, les patients se caractérisent par une présentation déficitaire qui implique des troubles cognitifs et émotionnels ainsi qu'une apathie pouvant être caractérisée par la difficulté d'engager des ressources cognitives de façon appropriée. Ainsi, la schizophrénie stabilisée pourrait constituer un modèle intéressant de la dysrégulation entre émotions et cognition.

Un ensemble d'arguments expérimentaux mettent en évidence un impact des dysfonctionnements du contrôle cognitif dans la reconnaissance des émotions dans les troubles schizophréniques. Les troubles des fonctions exécutives, mis en évidence dans la schizophrénie, peuvent également venir perturber l'expérience émotionnelle, notamment dans le recueil du sentiment subjectif. Une perturbation de la mobilisation des ressources cognitives dans les processus émotionnels peut également contribuer à la diminution des réactions physiologiques liées aux émotions positives dans les troubles schizophréniques stabilisés. Ainsi, une question centrale peut être posée : quel est l'impact des troubles cognitifs et motivationnels sur le fonctionnement des processus émotionnels dans la schizophrénie ?

L'objectif général de ce travail était d'illustrer expérimentalement l'impact des troubles cognitifs dans trois composantes émotionnelles: la reconnaissance des émotions, l'expérience émotionnelle et les réactions physiologiques liées aux émotions dans la pathologie schizophrénique. Nous avons développé notre travail expérimental en trois temps illustrant trois questions posées dans la littérature récente concernant les déficits émotionnels dans les troubles schizophréniques (Barch et al., 1996 ; Anticevic et Corlett, 2012 ; Kring et Elis, 2013 ; Kring et Barch, 2014).

Dans un premier travail expérimental, nous avons exploré les biais émotionnels dans la reconnaissance des émotions selon deux modalités sensorielles: visuelle et auditive chez des patients souffrant de schizophrénie stabilisée.

Notre deuxième étude porte sur l'exploration de l'impact des troubles exécutifs sur le sentiment subjectif des émotions induit par des extraits de films chez un groupe de patients atteints de schizophrénie stabilisée.

Enfin, nous explorons dans une troisième étude, le rôle de l'apathie sur les réactions physiologiques liée aux émotions dans les troubles schizophréniques.

Nous avons établi les hypothèses générales suivantes:

Il a été établi que les patients atteints de schizophrénie présentent des biais dans le traitement des émotions. Nous proposons que ces biais peuvent impacter de la même façon le traitement de l'information émotionnelle dans plusieurs modalités sensorielles (visuelle et vocale) chez des patients atteints de schizophrénie chronique.

En se focalisant sur une autre composante émotionnelle, le sentiment subjectif, nous postulons que les troubles exécutifs ont un impact et peuvent introduire une ambivalence dans le sentiment subjectif des émotions dans la schizophrénie chronique.

Enfin, nous avons identifié l'apathie, fréquemment observée dans la pathologie schizophrénique stabilisée, comme pouvant avoir un impact sur l'anticipation des sentiments émotionnels subjectifs. C'est pourquoi nous postulons l'existence d'un impact de l'apathie sur les réactions physiologiques toniques induites par les émotions positives qui reflète la mise en œuvre des ressources cognitives et émotionnelles lors du sentiment des émotions positives.

Troisième partie : travail expérimental

Etude 1 : Biais dans la reconnaissance des émotions dans la schizophrénie stabilisée dans les modalités visuelle et auditive.

Résumé détaillé

Introduction

Les troubles de la reconnaissance des émotions dans la schizophrénie sont bien documentés dans plusieurs modalités sensorielles (visuelle et auditive). Or, ces troubles émotionnels ont un impact important dans la vie quotidienne des patients, notamment dans la phase stabilisée de la maladie et sont peu sensibles aux traitements pharmacologiques classiques. Ainsi, une meilleure compréhension des troubles de la reconnaissance émotionnelle dans la schizophrénie constitue un enjeu thérapeutique majeur. Les études précédentes ont montré l'introduction de biais dans le traitement de l'information émotionnelle chez les patients atteints de schizophrénie dans les modalités visuelle et auditive. Toutefois, l'hétérogénéité des populations étudiées conjuguée au nombre restreint d'émotions limitent les conclusions apportées par ces études.

Objectif et hypothèse

L'objectif de notre étude était de préciser les biais dans la reconnaissance des émotions pour les modalités visuelle et auditive, chez un groupe de patients homogènes et présentant une schizophrénie stabilisée. Nous avons posé l'hypothèse que les patients atteints de schizophrénie introduisaient plus de biais émotionnels dans la reconnaissance des émotions dans deux modalités sensorielles par rapport à des volontaires sains.

Méthode

Nous avons demandé à 23 patients atteints de schizophrénie stabilisée et 23 témoins sains appariés en âge, sexe, niveau socioculturel et latéralité deux tâches de reconnaissance des émotions pour deux modalités sensorielles : visuelle et auditive. Pour les deux tâches, les expressions pouvaient exprimer les émotions suivantes: joie, surprise, tristesse, colère, dégoût, peur plus un état neutre. Les stimuli utilisés ainsi que le mode de recueil des données sont

décrits dans l'annexe 2 pour la reconnaissance des expressions faciales émotionnelles et l'annexe 3 pour la reconnaissance de la prosodie émotionnelle. Les patients devaient répondre sur plusieurs échelles d'intensité émotionnelle pour chaque stimulus présenté (Figure 6). Deux types d'analyses des résultats ont été menés : une analyse catégorielle, classiquement utilisée dans la littérature, permettant d'évaluer les taux de bonnes réponses par émotion et par tâche (reconnaissance des expressions faciales ou de la prosodie émotionnelle) pour les deux groupes. La deuxième approche consistait à analyser les intensités de l'émotion perçue en utilisant l'ensemble des échelles analogiques à disposition du participant. Par exemple, un participant peut juger un visage exprimant de la colère en cotant une intensité importante sur l'échelle de colère mais également en cotant avec une intensité plus faible sur les échelles de peur et de tristesse. Cette seconde méthode d'analyse nous permet de mieux identifier les biais dans la reconnaissance des émotions.

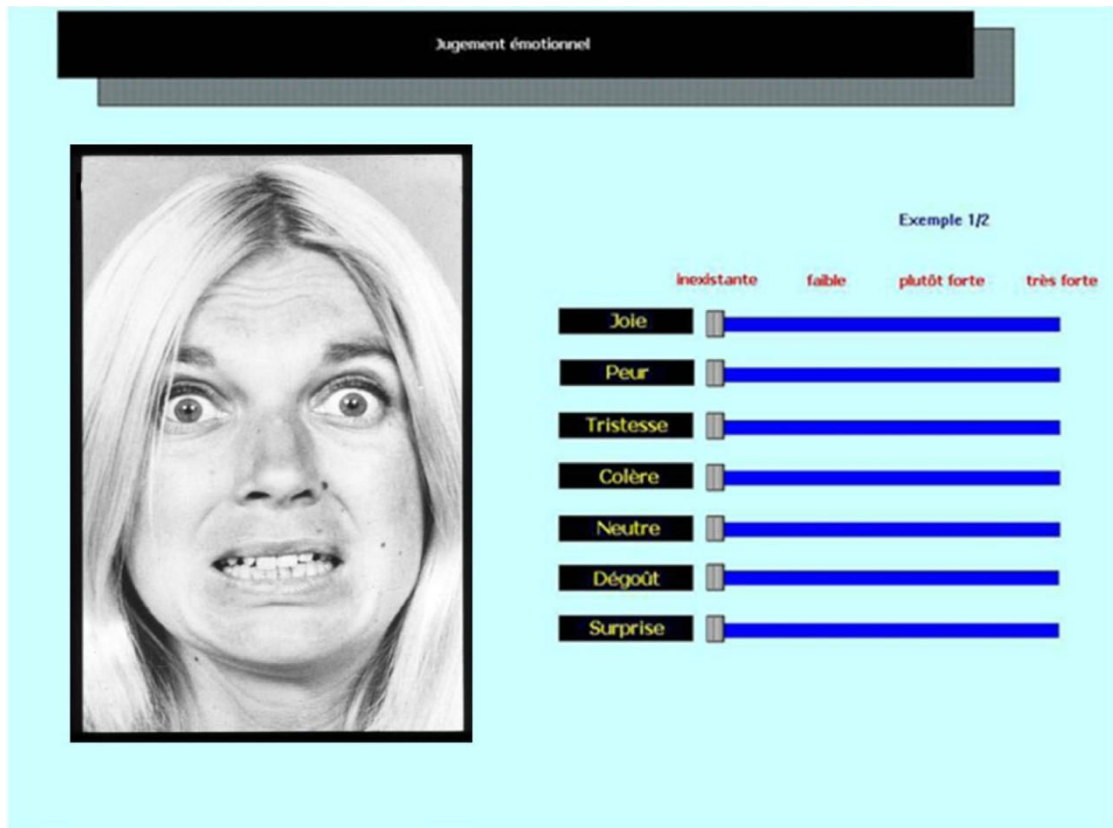


Figure 6: Interface de réponses avec les échelles analogiques pour un stimulus visuel

Résultats

Les résultats ont confirmé nos hypothèses. Les patients présentant une schizophrénie stabilisée cotaient les échelles non cibles (par exemple, l'échelle de peur pour un stimulus exprimant la colère) avec plus d'intensité par rapport aux témoins sains. Ainsi, les patients nuançaient plus leurs jugements émotionnels. De plus, les patients évaluaient les émotions cibles avec la même intensité sur les échelles cibles que les témoins sains aussi bien pour la modalité visuelle qu'auditive et cela pour toutes les émotions (excepté le stimulus neutre pour la tâche de reconnaissance de prosodie émotionnelle).

Discussion

Les causes probables de l'introduction des biais dans la reconnaissance des émotions dans la schizophrénie stabilisée sont discutées. Un déficit des processus d'intégration sensorielle de bas niveau peut amener l'introduction de biais émotionnel. La perturbation du contrôle cognitif dans la schizophrénie constitue un deuxième axe explicatif dans la génération des biais dans la reconnaissance émotionnelle. Enfin, la conjugaison de ces deux facteurs est également envisageable. Ainsi, nous proposons que la perturbation du réseau

fronto-sous-cortical, rapporté dans la schizophrénie joue un rôle central dans le trouble de la reconnaissance des émotions.

Biases in facial and vocal emotion recognition in chronic schizophrenia

Thibaut Dondaine^{1, 2, *, #}, Gabriel Robert^{1, 2, #}, Julie Péron⁴, Didier Grandjean⁴, Marc Vérin^{1, 3}, Dominique Drapier^{1, 2}, Bruno Millet^{1, 2}

¹ EA 4712 'Behavior and Basal Ganglia' laboratory, University of Rennes1, Rennes, France

² Psychiatry Unit, Guillaume Rénier Hospital, Rennes, France

³ Neurology Unit, University Hospital of Rennes, France

⁴ 'Neuroscience of Emotion and Affective Dynamics' laboratory, Department of Psychology and Swiss Center for Affective Sciences, University of Geneva, Switzerland

These authors contributed equally to this work

*** Correspondence:** Thibaut Dondaine

EA 4712 'Behavior and Basal Ganglia'

Université de Rennes 1

2 Avenue du Professeur Léon Bernard

35043 Rennes CEDEX

France

Tel: +33 (0)2 23 23 46 41

Fax: +33 (0)2 23 23 44 40

thibaut.dondaine@gmail.com

Keywords: emotional biases; facial emotion recognition; prosody; chronic schizophrenia; vocal emotion recognition

Abstract

There has been extensive research on impaired emotion recognition in schizophrenia in the facial and vocal modalities. The literature points to biases towards non-relevant emotions for emotional faces but few studies have examined biases in emotional recognition across different modalities (facial and vocal). In order to test emotion recognition biases, we exposed 23 patients with stabilized chronic schizophrenia and 23 healthy controls to emotional facial and vocal tasks asking them to rate emotional intensity on visual analog scales. We showed that patients with schizophrenia provided higher intensity ratings on the nontarget scales (e.g. surprise scale for fear stimuli) than healthy controls for the both tasks. Furthermore, with the exception of neutral vocal stimuli, they provided the same intensity ratings on the target scales as the healthy controls. These findings suggest that patients with chronic schizophrenia have emotional biases when judging emotional stimuli in the visual and vocal modalities. These biases may stem from a basic sensorial deficit, a high-order cognitive dysfunction, or both. The respective roles of prefrontal-subcortical circuitry and the basal ganglia are discussed.

Introduction

Chronic schizophrenia is a disabling disease that encompasses both cognitive and emotional disorders (Irani et al., 2011). In recent decades, emotion recognition impairments have received particular attention (Tremeau, 2006), not least because of their impact on social functioning (Kee et al., 2003). A better understanding of emotional impairment in chronic schizophrenia could lead to new therapies (e.g., emotional remediation) and improve social functioning (Penn et al., 2009).

The processing of emotional stimuli in schizophrenia has been investigated in several modalities. Some studies, for instance, have explored the visual modality with faces (see Kohler et al., 2010, for review and meta-analysis) while others have used vocal stimuli, such as emotional prosody (see Hoekert et al., 2007, for review and meta-analysis). These two meta-analyses revealed constant and replicable impairment of the perception of emotional faces and prosody and some clinical features, such as subtype, severity and medication, were found to be related to the impaired perception of emotional faces or prosody.

In addition, few studies have adopted an approach across sensorial modalities, exposing the same patients to both vocal and facial stimuli in two independent tasks. In their review, Edwards and colleagues (2002) examined seven studies featuring both facial and prosodic emotion recognition tasks. Results revealed a deficit in emotion recognition in both modalities, but highlighted several methodological issues, including clinical and demographic features. In particular, none of these studies examined the results for categorical emotions but used an overall score. Furthermore, the issue of subtype of schizophrenia is important because patients with early schizophrenia showed different performance than patients with chronic schizophrenia. For example, Edwards and colleagues (2001) identified a specific deficit in the recognition of fear and sadness in both modalities, in patients experiencing their first episode whereas Ramos-Loyo and colleagues (2012) demonstrated a specific deficit for fear across the two modalities in a group of patients with a paranoid subtype. As for Kucharska-Pietura and colleagues (2005), when they examined the recognition of emotion across both modalities in patients in either the early or the late stages of schizophrenia, they found that patients in the late stage of schizophrenia performed worse in both modalities and for all emotions than patients in the early stage and healthy controls. They concluded that emotion recognition impairments increase as the disease progresses. In daily life situations, we use simultaneously visual and vocal cues for recognizing emotion (de Gelder and Vroomen, 2000). Both patients and controls gain from combining modalities (i.e. visual and vocal) (Fiszdon et al., 2009) but

patients with schizophrenia still show poorer recognition abilities compared to controls when performing multimodal recognition tasks (de Gelder et al., 2005; de Jong et al., 2009). In order to attain a further step into the understanding of emotion recognition impairment in schizophrenia, other studies have sought to identify recognition biases. An emotional bias is a systematic deviation in the emotional processing. Several studies have examined biases in emotional recognition in facial modality. In patients with chronic schizophrenia, Kohler and colleagues (2003) described an emotional bias resulting in the over-attribution of disgust and the under-attribution of happiness when labeling neutral faces. Habel and colleagues (2010) found that, compared with healthy controls, patients with schizophrenia over-attributed fear or anger to neutral stimuli. Premkumar and colleagues (2008), meanwhile, described an over-attribution of fear to angry expressions in a mixed population of outpatients with schizophrenia and schizoaffective disorders. In another study, men with chronic schizophrenia overattributed anger to neutral faces, whereas neutral faces were mistaken as sad faces by women with chronic schizophrenia (Weiss et al., 2007). Moreover, it has been suggested that patients with paranoid schizophrenia categorize neutral faces as angry, whereas patients with nonparanoid schizophrenia categorize them as sad (Pinkham et al., 2011). Only few studies focused on bias in emotional recognition using vocal modality. Shea and colleagues (2007) showed that only patients with schizophrenia with auditory hallucinations are more likely to misattribute emotional prosody to neutral stimuli than patients without auditory hallucinations and healthy control. Finally, a recent study investigated biases in emotion recognition in patients with stable schizophrenia in two modalities (i.e. visual or vocal) and multimodal settings (i.e. both visual and vocal) (Thaler et al., 2013). In this study, patients exhibited a negative over-attribution during the vocal recognition. For a stimulus considered as neutral, Thaler and colleagues (2013) showed a negative over-attribution for visual modality and a positive over-attribution for vocal and multimodal task in a group of patients with chronic schizophrenia. However, in this study, biases were examined toward only neutral stimuli and it is unclear whether emotional biases are observed across modalities for a large panel of emotional categories.

The present study was designed to test emotional biases in chronic schizophrenia in two modalities (facial and vocal) of emotion recognition. To avoid categorization biases, we asked participants to provide intensity ratings on a set of emotional visual analog scales in two facial and vocal emotion tasks taken from Péron and colleagues (Péron et al., 2010 ; Péron et al., 2011). This new method allowed intensity rating on target scales (i.e., rating intensity on the emotional scale corresponding to the relevant stimuli) and on several nontarget scales (i.e.,

rating intensity on all the other emotional scales). Consistent with previous studies on emotional biases in visual modality and vocal modality, we hypothesized that patients with chronic schizophrenia would show more emotional bias (by attribution of greater intensity on nontarget scales) in the two sensorial modalities.

Materials and methods

Participants

Twenty-three (15 men and 8 women) patients with chronic schizophrenia and 23 (12 men and 11 women) healthy controls (HCs) participated in this study. All participants were native French speakers.

Patients who tested as clinically stable were recruited from outpatient units at Guillaume Régnier Hospital (Rennes, France). The diagnosis of schizophrenia was established by a clinically trained psychiatrist according to the Mini International Neuropsychiatric Inventory (Sheehan et al., 1998), based on the criteria of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV American Psychiatric Association, 1994). All the patients were taking antipsychotic medication at the time of testing. Six were also taking antidepressants (selective serotonin reuptake inhibitors).

We also recruited 23 healthy controls (HCs). Inclusion criteria for HCs were no current or past mental illness or any psychotropic treatment.

Exclusion criteria for all participants were neurological and systemic illness, head injury with loss of consciousness longer than 15 minutes, significantly impaired vision or auditory acuity, and a score below 130 on the Mattis Dementia Rating Scale (MDRS, Mattis, 1988).

Patients and HCs were matched on sex, age, education level and handedness (Edinburgh Handedness Inventory; Oldfield, 1971). The clinical and demographic characteristics of the two groups are set out in Table 1.

Written informed consent was obtained from each participant and the study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. The study was approved by the local ethics committee (CPP Ouest II- Angers; no. 2012/16).

Table 1: Clinical and demographic characteristics of patients with schizophrenia and healthy control participants

	Schizophrenia patients Mean (<i>SD</i>)	Healthy controls Mean (<i>SD</i>)	Stat. val. <i>p</i> value
Age (years)	33.92 (7.27)	36.51 (7.23)	$t = 0.46$ 0.46
Sex (male/female)	15/8	12/11	$\chi^2 = 0.81$ 0.37
Edinburgh Handedness Quotient	85.87 (33.05)	85 (32.79)	$t = -0.09$ 0.93
Education (years)	12.70 (2.01)	13.13 (1.79)	$t = 0.77$ 0.44
Duration of illness (years)	12.43 (6.50)		
PANSS (overall score)	66.30 (18.58)		
PANSS (positive subscale)	10.91 (3.54)		
PANSS (negative subscale)	23.52 (9.11)		
PANSS (general psychopathology)	31.86 (8.64)		
SANS score	46.09 (25.37)		
Neuroleptic dosage (CPZ equivalent)	680.39 (461.56)		
Patients on antidepressants (%)	26.09%		

Note. Stat. val. = statistical values; PANSS =Positive and Negative Syndrome Scale; SANS = Scale for the Assessment of Negative Symptoms, CPZ= chlorpromazine, t = t-test for two independent groups

Psychopathological and neuropsychological assessment

The current severity of the patients' psychiatric symptoms was assessed using the Positive and Negative Syndrome Scale (Kay et al., 1987), which is divided into three subscales (positive symptoms, negative symptoms and general psychopathology), the Scale for the Assessment of Negative Symptoms (Andreasen, 1989) and the Calgary Depression Scale for Schizophrenia (Addington et al., 1992).

In order to assess the relationship between cognitive dysfunction and emotion processing, participants underwent a neuropsychological assessment by a trained neuropsychologist (Table 2). This assessment took place in single one-hour session prior to the emotional tasks. We used the MDRS to assess overall cognitive functioning, and the Digit Span subtest of the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-III ; Wechsler, 1997) to examine verbal short-term and working memory. Processing speed and attention were evaluated by the Digit Symbol-Coding subtest of the WAIS-III (Wechsler, 1997). A battery of tests was used to assess executive functions: the categorical and literal fluency test (Cardebat et al., 1990), a Stroop Test (Stroop, 1935), the Trail Making Test (TMT ; Reitan, 1958), and Nelson's modified version of the Wisconsin Card Sorting Test (MCST ; Nelson, 1982). The

integrity of the early stages of face perception was verified using the short version of the Benton Facial Recognition Test (Benton et al., 1983). To ensure that the participants were free of auditory impairment, they underwent the Montreal-Toulouse auditory agnosia battery (PEGA ; Agniel et al., 1992). Results of the PEGA and the Benton Facial Recognition Test showed that none of the participants had any auditory impairment or prosopagnosia.

Facial stimuli

This task featured two different sets of 56 emotional facial expressions produced by eight actors (four male and four female) per set. Six emotions (fear, disgust, anger, sadness, surprise and happiness) were depicted, alongside neutral faces. For each emotion, there were four male faces and four female ones, making a total of eight stimuli per emotional category. These photographs were taken from Ekman and Friesen's Pictures of Facial Affect (Ekman et Friesen, 1978) and the Karolinska database (Lundqvist et al., 1998). Mean luminance, apparent contrast and spatial frequency were adjusted according to Delplanque and colleagues (2007). Each photograph was displayed until the response of participants on all intensity rating scales. Patients and HCs were assessed with two versions of emotional facial recognition task because patients were included in another follow-up study. Eleven patients with schizophrenia and 11 HCs were assessed with Version A (corresponding to the first set of 56 emotional facial expressions). Twelve patients and 12 HCs were assessed with the Version B (corresponding to the second set of stimuli).

Vocal stimuli

The vocal stimuli were taken from the Montreal Affective Voices database developed and validated by Belin and colleagues (2008). They consisted of nonverbal affect bursts devoid of semantic content (vowel "ah"). We selected two sets of 35 vocal stimuli pronounced by 10 actors (five men and five women). Seven categories were used in this study (anger, disgust, fear, happiness, sadness and surprise, plus a neutral stimulus). The mean duration of the stimuli was 1084.87 ms (range: 240 to 4310 ms) and the mean energy of the stimuli was 73.40 dB (range: 47.5 to 85 dB). Participants were told that they could listen again to each stimulus as many as six times, by clicking on a button on upper right the computer interface. All stimuli were played binaurally via stereo headphones. For the reasons described above, patients and HCs were assessed with two versions of emotional vocal recognition task. Eleven patients with schizophrenia and 11 HCs were assessed with Version A (corresponding to the

first set of 35 emotional vocal expressions). Twelve patients and 12 HCs were assessed with the Version B (corresponding to the second set of stimuli).

Emotion recognition procedure

We administered two emotional tasks: a facial emotion recognition task featuring facial stimuli and a vocal emotion recognition task featuring vocal stimuli. The facial emotion recognition task was always performed before the vocal emotion recognition task. The procedure was the same for both. Participants were seated in a quiet room, in front of a computer. Each condition (faces or voices) was displayed by an Authorware program.

At the beginning of each trial, a progress bar appeared on the computer screen. This was followed by the stimulus and participants were asked to rate its emotional content on scales that were simultaneously displayed on the screen. More specifically, participants were instructed to indicate the extent to which the different emotional categories were expressed on visual analog scales ranging from "Not at all" (scoring 0) to "Very much" (scoring 100). Participants therefore rated each stimulus on seven scales (anger, disgust, fear, happiness, sadness, and surprise, plus neutral). When participants completed all assessments of intensity, a button appeared and the next stimulus could be played by clicking on this button. They were given two examples per task, not used in the main task, in order to familiarize themselves with the procedure.

The entire protocol was completed in 90 min with a pause between clinical assessments and evaluation of emotion recognition.

Statistical analysis

For the two emotion recognition tasks (facial and vocal), we performed two levels of analysis.

Categorical judgments

First, we compared the percentages of correct responses for the two tasks. For each trial, we compared the rating of intensity for each scale. A response was deemed to be correct when a participant rated the target scale higher than all the nontarget scales. If the intensity were higher for the target scale (e.g. the anger scale for an angry face), we scored '1'; if not we scored '0'. We summed the score for each task and for each emotional category and then, we calculated the percentage of correct response. We performed a repeated measures ANOVA

with group (two levels: patients and HCs) as the between-subjects variable and task (2 levels: visual and. vocal) and emotion (7 levels: anger, fear, sadness, disgust surprise, happiness and neutral) as the within-subjects variable.

Intensity ratings

Then, we compared the ratings given by the two groups for each task (facial and vocal) on the scales for each type of emotion and for each individual scale, distinguishing between 1) the target scales, that is, the mean ratings on the scales (e.g., Anger scale) corresponding to the relevant stimuli (e.g., anger stimulus), and 2) the nontarget scales, that is, the mean ratings on the scales that did not correspond to the stimuli (e.g., Fear scale for anger stimulus). This second analyses enable to take into account target ratings on incorrect responses (e.g. when recognizing an “anger” stimuli, rating 80% on the “anger” scale and “90%”on the surprise scale). In order to pinpoint impaired emotion biases in schizophrenia, we performed contrasts for the nontarget ratings for each condition. To this end, we ran repeated-measures ANOVA with group (HC vs. patient; 2 levels) as a between-participants factor, and emotion (7 levels) and scale (7 levels) as within-participants factors. We compared the HC and patient groups on each emotional category and each rating scale.

Others

Sociodemographic, psychiatric and neuropsychological data were compared using at-test for two independent groups for two independent groups (patients and HCs).

Versions A and B of the emotional recognition tasks were compared using a t-test for two independent groups (version A versus Version B) in the HC group.

Correlations between (1) clinical assessments and daily neuroleptic dose and vocal and facial emotion recognition (2) executive functions performances and the results of the emotion recognition tasks were assessed using Spearman’s rank correlation coefficient for the patients group.

Statistical analyses were performed using Statistica 8.0. The significance threshold was set at $p=0.05$.

Results

Neuropsychological assessments

The patients with schizophrenia scored significantly lower than HCs on the MDRS ($t=2.58$; $p=0.01$), categorical fluency ($t=2.8$; $p=0.007$), TMT Part A ($t=-3.54$; $p<0.001$), TMT Part B ($t=-3.05$; $p=0.004$), TMT B-A ($t=-2.21$; $p=0.03$), MCST perseverative errors ($t=-2.64$; $p=0.01$), and the Digit Symbol-Coding subtest ($t=4.06$; $p<0.001$), but not on any of the other cognitive tests (see Table 2).

Table 2: Neuropsychological background of patients with schizophrenia and healthy control participants

		Schizophrenia patients	Healthy controls	Stat. val.	<i>p</i> value
		Mean (<i>SD</i>)	Mean (<i>SD</i>)	t-test for two independent groups	
MDRS (max.144)		137.74			
		(6.64)	141.43 (1.75)	2.58	0.01
Digit span	forward	5.91 (1.28)	5.74 (0.92)	-0.53	0.60
	backward	4.87 (1.14)	4.61 (1.47)	-0.67	0.50
Verbal fluency	Categorical (2 min)	24.91 (8.02)	31.13 (6.97)	0.89	0.38
	Phonemic (2 min)	19.52 (7.54)	21.39 (6.65)	2.81	0.007
Stroop	Interference	-0.55 (8.56)	3.85 (8.14)	1.79	0.08
TMT	A (seconds)	46.78 (17.24)	31.96 (10.31)	-3.54	<0.001
	B (seconds)	100.65 (53.63)	64.35 (19.30)	-3.05	0.004
MCST	B-A (seconds)	53.87 (43.92)	32.39 (15.36)	-2.21	0.03
	Categories (max.=6)	5.87 (0.43)	6 (0)	1.45	0.15
	Errors	2.87 (2.75)	2.70 (7.40)	-0.11	0.91
	Perseverative errors	0.87 (1.49)	0.04 (0.21)	-2.64	0.01
Digit Symbol-Coding (WAIS III)		53.62			
		(14.31)	74.13 (19.52)	4.06	<0.001
PEGA (max.30)		29.04 (1.15)	29.34 (0.93)	-0.69	0.49
Benton Facial Recognition Test		46.57 (3.26)	45.61 (5.79)	0.99	0.33

Note. Stat. val. = statistical values; MDRS =Mattis Dementia Rating Scale; TMT = Trail Making Test, MCST= Milner Card Sorting Test, WAIS III= Weschler Adult Intelligence Scale, PEGA=Montreal-Toulouse auditory agnosia battery

Emotion recognition tasks

Analysis of categorical judgments (table 3 and figure 2)

Analysis revealed an Emotion x Task interaction ($F(6, 264) = 27.97, p < 0.001$, partial $\eta^2 = 0.39$). Contrasts revealed that participants performed better at “anger” ($F(1, 44) = 34.08, p < 0.001$) and “surprise” ($F(1, 44) = 154.89, p < 0.001$) stimuli during the facial recognition task. Conversely, participants performed better at “sadness” ($F(1, 44) = 19.95, p < 0.001$) and “fear” ($F(1, 44) = 5.31, p = 0.03$) in vocal recognition task.

Analysis revealed a main effects of task ($F(1, 44) = 17.30, p < 0.001$, partial $\eta^2 = 0.28$) and a main effect of emotion ($F(6, 264) = 25.38, p < 0.001$, partial $\eta^2 = 0.37$). A main effect of group was observed ($F(1, 44) = 12.58, p < 0.001$, partial $\eta^2 = 0.22$). Patients were less accurate than HC's.

There was no Group x Emotion interaction ($F(1, 44) = 1.75, p = 0.13$, partial $\eta^2 = 0.04$), no Group x Task interaction ($F(1, 44) = 1.64, p = 0.21$, partial $\eta^2 = 0.04$) and no Group x Task x Emotion ($F(6, 264) = 1.93, p = 0.10$, partial $\eta^2 = 0.04$).

Table 3: Number of correct responses, expressed as a percentage of total responses (standard errors, *SE*) for categorical judgments in the facial and vocal emotion recognition tasks of patients with schizophrenia and healthy controls.

		Schizophrenia patients	Healthy controls
		Mean ($\pm SE$)	Mean ($\pm SE$)
Facial emotion recognition task	Anger	68.24 (19.28)	79.34 (20.00)
	Disgust	58.93 (27.64)	82.61 (17.57)
	Fear	54.89 (24.35)	52.17 (26.56)
	Happiness	90.22 (14.58)	97.83 (4.84)
	Neutral	70.65 (24.89)	84.24 (17.76)
	Sadness	67.93 (22.87)	72.28 (19.93)
	Surprise	88.04 (20.81)	97.83 (6.14)
Overall		71.28 (10.93)	80.90 (8.28)
Vocal emotion recognition task	Anger	41.74 (19.92)	60.87 (17.56)
	Disgust	62.61 (30.33)	83.48 (19.68)
	Fear	53.04 (24.58)	73.04 (26.01)
	Happiness	86.09 (24.45)	99.13 (04.17)
	Neutral	74.78 (33.15)	86.96 (21.41)
	Sadness	82.61 (22.81)	92.17 (11.66)
	Surprise	51.30 (30.05)	48.70 (20.74)

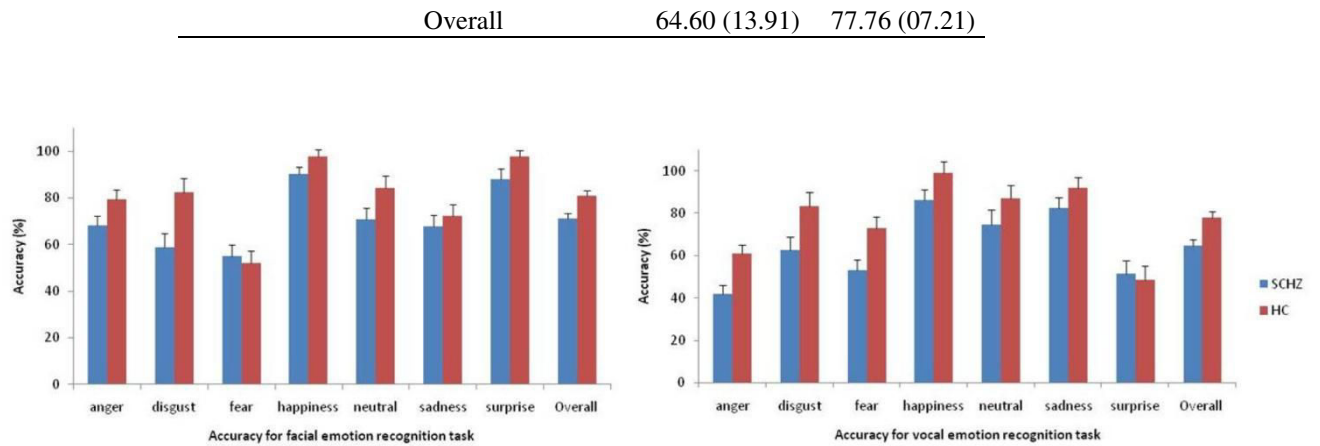


Figure 2: Accuracy in percentage of correct responses for facial and vocal emotion recognition task. Error bars indicate standard errors of mean. * $p < .05$

Intensity ratings

Facial recognition emotion task (Figure3)

The significant differences between the two groups on intensity ratings of target emotions on the nontarget scales are shown in Figure 3. We found a Group x Emotion x Scale interaction, $F(36, 1584) = 4.21$, $p < 0.0001$, partial eta-squared (η^2) = 0.09. Analysis revealed main effects of emotion, $F(6, 264) = 23.97$, $p < 0.001$, partial $\eta^2 = 0.35$, group, $F(1, 44) = 6.50$, $p = 0.01$, partial $\eta^2 = 0.13$, and scale, $F(6, 264) = 18.26$, $p < 0.001$, partial $\eta^2 = 0.29$, and an Emotion x Scale interaction, $F(36, 1584) = 273.55$, $p < 0.001$, partial $\eta^2 = 0.86$. There was no Group x Emotion interaction, $F(6, 264) = 1.59$, $p = 0.15$, partial $\eta^2 = 0.03$, and no Group x Scale interaction, $F(6, 264) = 0.85$, $p = 0.53$, partial $\eta^2 = 0.02$. Results of the extended statistical analyses for each stimulus and each scale are reported next.

Anger stimulus. Ratings on the Anger Scale showed no significant difference between SCHZ and HC ($F(1, 44) = 1.77$, $p = 0.19$). Contrasts showed that SCHZ rated the Neutral scale ($F(1, 44) = 5.41$, $p = 0.02$), the Happiness Scale ($F(1, 44) = 7.63$, $p = 0.008$), the Fear scale ($F(1, 44) = 6.41$, $p = 0.01$) and the Disgust scale ($F(1, 44) = 8.34$, $p = 0.006$) significantly higher than HC did.

Disgust stimulus. Rating on the Disgust Scale showed no significant difference between SCHZ and HC, ($F(1, 44) = 1.90$, $p = 0.18$). Contrasts showed that SCHZ rated the Neutral scale ($F(1, 44) = 5.33$, $p = 0.03$), the Fear scale ($F(1, 44) = 6.11$, $p = 0.02$), the Sadness scale ($F(1, 44) = 9.19$, $p = 0.004$) and the Anger scale ($F(1, 44) = 13.71$, $p < 0.001$) significantly higher than HC did.

Fear stimulus. Rating on the "Fear" scale showed no significant difference between SCHZ and HC, ($F(1, 44) = 0.65$, $p = 0.42$). Contrasts showed that SCHZ rated the Neutral scale ($F(1, 44) = 4.25$, $p = 0.045$), Anger scale ($F(1, 44) = 8.99$, $p = 0.004$), Happiness scale ($F(1, 44) = 5.07$, $p = 0.03$) and the Sadness scale ($F(1, 38) = 8.92$, $p = 0.005$) significantly higher than HC did.

Happiness stimulus. Rating on "Happiness" scale, contrasts showed no significant difference between SCHZ and HC ($F(1, 44) = 0.25, p = 0.61$). Contrasts showed that SCHZ rated the Neutral scale ($F(1, 44) = 11.99, p = 0.001$) significantly higher than HC did. *Neutral stimulus.* Rating on "Neutral" scale, contrasts showed no significant difference between SCHZ and HC ($F(1, 44) = 3.47, p = 0.07$). Contrasts showed that SCHZ rated the Happiness scale ($F(1, 44) = 7.36, p = 0.009$), Fear scale ($F(1, 44) = 5.87, p = 0.02$), Disgust scale ($F(1, 44) = 5.35, p = 0.03$) and the Surprise Scale ($F(1, 44) = 5.24, p = 0.03$) significantly higher than HC did. *Sadness stimulus.* Rating on the "Sadness" scale showed no significant difference between SCHZ and HC, ($F(1, 44) = 0.2, p = 0.90$). Contrasts showed that SCHZ rated the Neutral scale ($F(1, 44) = 3.35, p = 0.03$) significantly higher than HC did. *Surprise stimulus.* Rating on "Surprise" scale showed no significant difference between SCHZ and HC ($F(1, 44) = 0.44, p = 0.51$). Contrasts showed that SCHZ rated the Neutral scale ($F(1, 38) = 5.24, p = 0.03$), Happiness scale ($F(1, 44) = 6.13, p = 0.02$) and the Fear Scale ($F(1, 44) = 5.55, p = 0.02$) significantly higher than HC did.

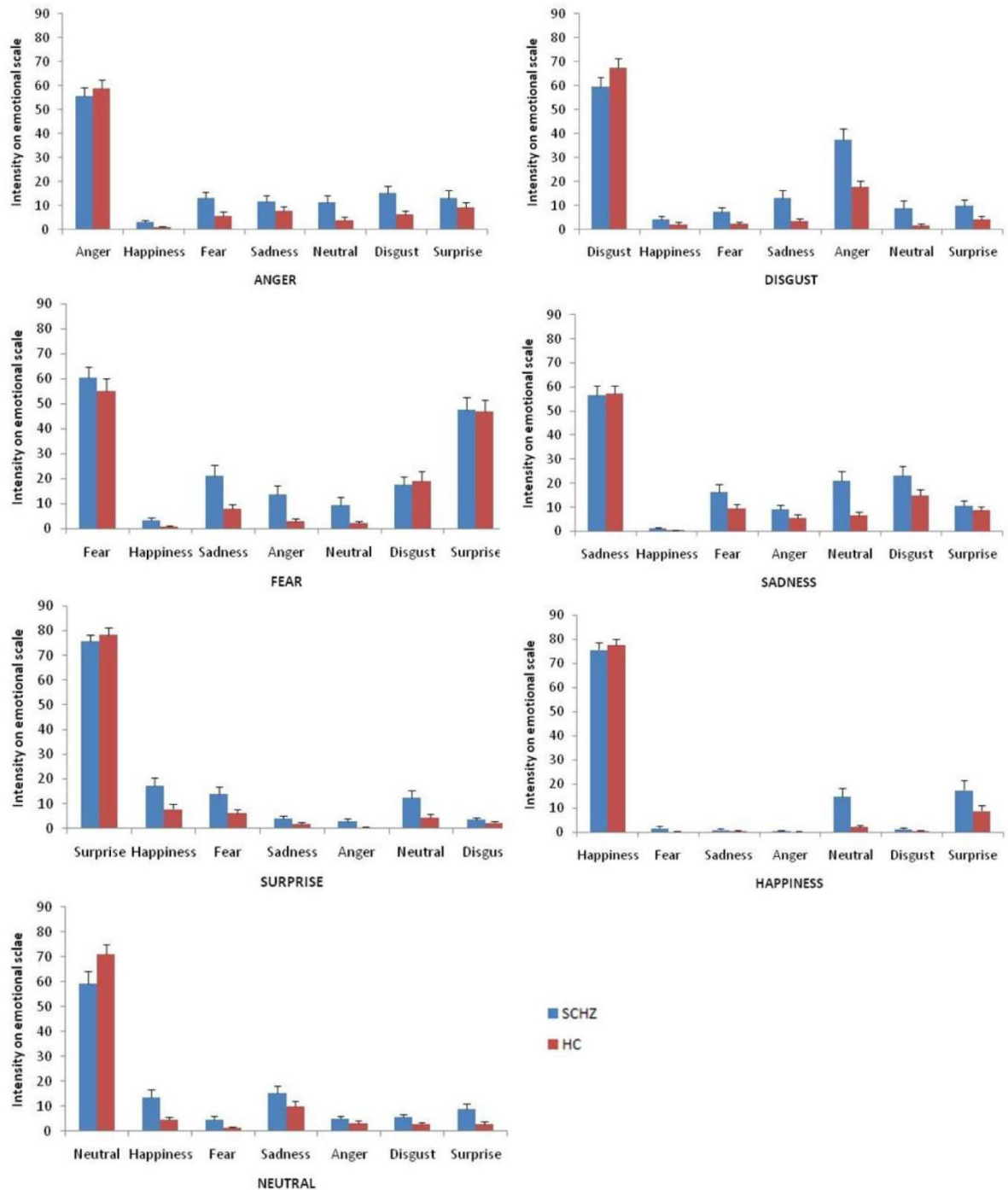


Figure 3: Emotional biases on target and nontarget scales for each category of emotional stimuli in the facial emotion recognition task. Error bars indicate standard errors of mean.

Vocal recognition emotion task (Figure 4)

Figure 4 shows the significant differences between patients and HCs on intensity ratings of target emotions on the nontarget scales. We found a Group x Emotion x Scale interaction, $F(36, 1584) = 3.68$, $p < 0.001$, partial $\eta^2 = 0.08$. Analyses revealed main effects of emotion, $F(6, 264) = 4.96$, $p < 0.001$, partial $\eta^2 = 0.10$, and scale, $F(6, 264) = 11.53$, $p < 0.001$, partial $\eta^2 = 0.21$, and Emotion x Scale, $F(36, 1584) = 198.95$, $p < 0.001$, partial $\eta^2 = 0.82$, Group x

Emotion, $F(6, 264) = 3.28$, $p = 0.003$, partial $\eta^2 = 0.07$, and Group \times Scale, $F(6, 264) = 2.25$, $p = 0.04$, partial $\eta^2 = 0.05$ interactions. There was no effect of group, $F(1, 44) = 3.02$, $p < 0.09$, partial $\eta^2 = 0.06$. Results of the extended statistical analyses for each stimulus and each scale are reported next.

Anger stimulus. Rating on "Anger" scale showed no significant difference between SCHZ and HC ($F(1, 44) = 1.77$, $p = 0.19$). When the stimulus was "Anger", contrasts showed that SCHZ rated the Neutral ($F(1, 44) = 5.37$, $p = 0.03$), Fear scale ($F(1, 44) = 6.48$, $p = 0.01$) and the Sadness scale ($F(1, 44) = 4.59$, $p = 0.04$) significantly higher than HC did.

Disgust stimulus. Rating on "Disgust" scale, contrasts showed no significant difference between SCHZ and HC, ($F(1, 44) = 3.34$, $p = 0.07$). Contrasts showed that SCHZ rated the Happiness ($F(1, 44) = 3.67$, $p = 0.06$), Anger scale ($F(1, 44) = 5.01$, $p = 0.03$) and the Surprise scale ($F(1, 44) = 4.52$, $p = 0.04$) significantly higher than HC did.

Fear stimulus. Rating on "Fear" scale, contrasts showed no significant difference between SCHZ and HC, ($F(1, 44) = 2.56$, $p = 0.12$). Contrasts showed that SCHZ rated the Neutral scale ($F(1, 44) = 6.63$, $p = 0.01$), Happiness scale ($F(1, 44) = 5.43$, $p = 0.02$) and the Sadness scale ($F(1, 44) = 5.48$, $p = 0.02$) significantly higher than HC did.

Happiness stimulus. Rating on "Happiness" scale showed no significant difference between SCHZ and HC ($F(1, 38) = 2.39$, $p = 0.13$). Contrasts showed that SCHZ rated the neutral scale ($F(1, 38) = 4.55$, $p = 0.04$) and the Surprise scale ($F(1, 44) = 5.03$, $p = 0.03$) significantly higher than HC did.

Neutral stimulus. Rating on "Neutral" scale showed significant difference between SCHZ and HC ($F(1, 44) = 4.54$, $p = 0.04$). Contrasts showed that SCHZ rated the Happiness scale ($F(1, 38) = 6.38$, $p = 0.02$) significantly higher than HC did.

Sadness stimulus. Rating on "Sadness" scale showed no significant difference between SCHZ and HC, ($F(1, 44) = 1.59$, $p = 0.21$). Contrasts showed that SCHZ rated the Neutral scale ($F(1, 44) = 7.43$, $p = 0.009$) and the Happiness Scale ($F(1, 44) = 4.31$, $p = 0.04$) significantly higher than HC did.

Surprise stimulus. Rating on "Surprise" scale showed no significant difference between SCHZ and HC ($F(1, 44) = 2.22$, $p = 0.14$). Contrasts showed that SCHZ rated the Happiness scale ($F(1, 44) = 9.69$, $p = 0.003$) significantly higher than HC did.

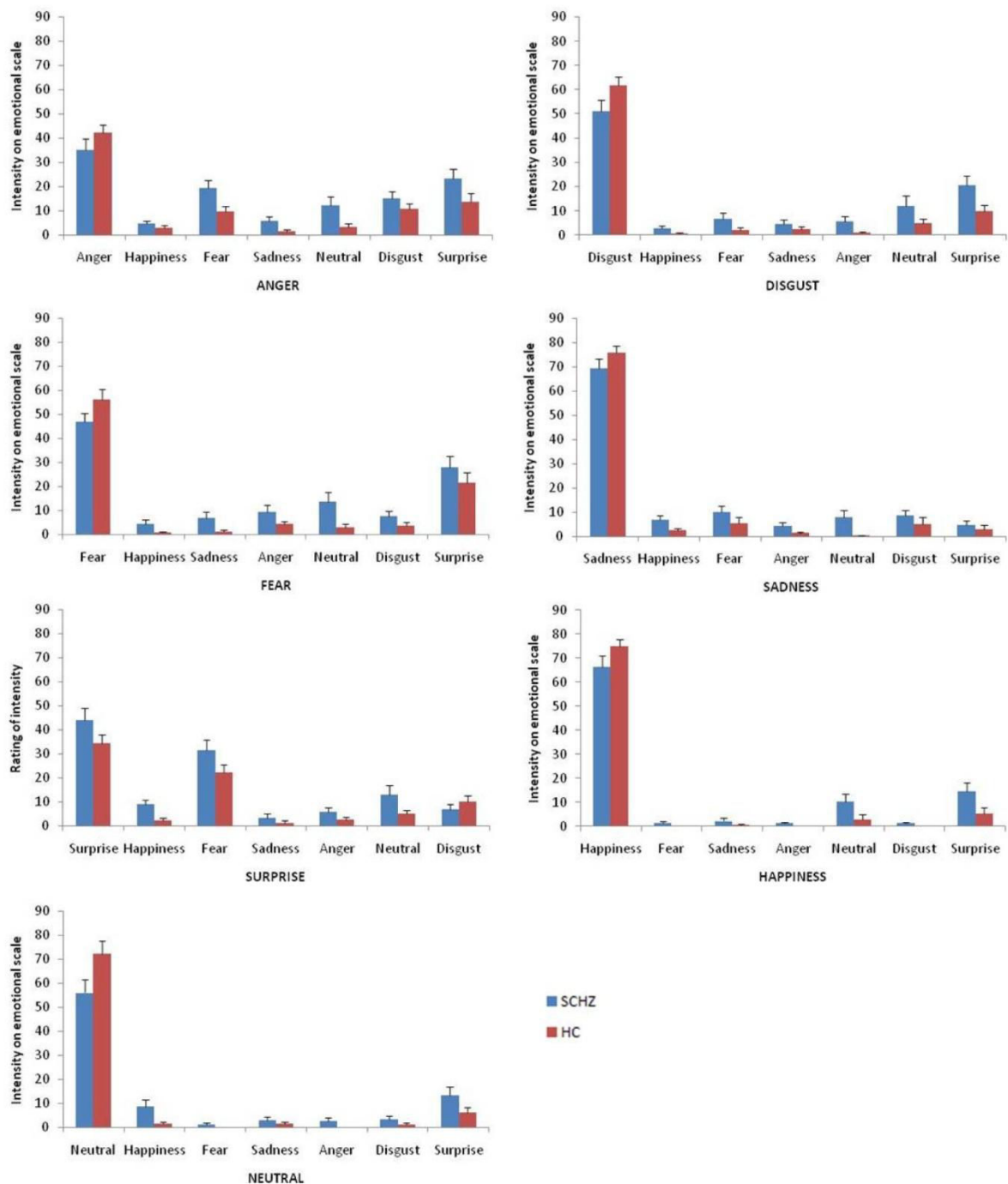


Figure 4: Emotional biases on target and nontarget scales for each category of emotional stimuli in the vocal emotion recognition task. Error bars indicate standard errors of mean

Version A versus Version B comparison

No significant difference was found between the accuracy (percentage of correct responses) in the HC group for version A and B for facial recognition task ($t = 0.50$; $p = 0.62$) and vocal recognition task ($t = -0.23$; $p = 0.82$).

Correlations between emotion recognition results and clinical variables in the patients with schizophrenia

We found a significant correlation between the PANSS scores and the overall scores on the facial ($r=-0.42$; $p=0.04$) and vocal ($r=-0.43$; $p=0.04$) emotion recognition tasks. More specifically, scores on the PANSS positive subscale were correlated with overall scores on the facial ($r=-0.54$; $p=0.008$) and vocal ($r=-0.60$; $p=0.002$) recognition tasks, and scores on the PANSS general psychopathology subscale were correlated with overall scores on the facial ($r=-0.51$; $p=0.01$) and vocal ($r=-0.55$; $p=0.006$) recognition tasks.

Spearman's correlation coefficients showed a significant correlation between digit span forward and the overall score on the vocal emotion recognition task ($r=0.58$; $p=0.004$), and between perseverative errors on the MCST and the overall score on the facial emotion recognition task ($r=0.43$; $p=0.04$). None of the other cognitive tests were shown to be related to the overall scores.

Discussion

In this study, we sought to pinpoint the presence of emotional biases in both facial and vocal emotion recognition in chronic schizophrenia, controlling for confounding factors. In both the visual and vocal modalities, our main findings pointed to emotional biases in the patients' ratings of emotional intensity of all the target emotions.

Using an original emotion recognition procedure that had already been validated (Peron et al., 2010 ; Peron et al., 2011), we compared a group of 23 patients with chronic schizophrenia and 23 HCs on the recognition of emotion in both visual and vocal modalities. We used two complementary methods to analyze performances on the two emotional tasks. In what was effectively a forced-choice procedure, participants produced the categorical judgments that are classically used in the literature. Thus, in our first analysis, we compared the percentages of correct responses provided by the two groups in order to assess these categorical judgments. Our second analysis allowed us to describe the emotion recognition biases in greater depth, by looking at the intensity ratings provided for each emotional category. Results for categorical judgments (i.e. number of correct responses expressed as a percentage of total responses) for the two emotional tasks revealed that patients with schizophrenia performed more poorly than HC's. Moreover, performances on the vocal task were lower than for the facial task for all participants. However, we failed to demonstrate an effect of modality on emotional recognition impairments for patients with schizophrenia.

Very few studies have compared the effect of modality (vocal vs. visual) on emotion recognition, and their designs are too heterogeneous to draw clear conclusions.

At a second level of analysis, the patients with schizophrenia were found to be less discriminative than HCs in their intensity ratings for both modalities (facial and vocal). Although they provided the same intensity ratings on the target scales (i.e., categorical judgments), they responded differently on the nontarget scales thus exhibiting biases in their responses. These results are consistent with previous studies reporting emotional biases (Kohler et al., 2003) in chronic schizophrenia.

Delusions and hallucinations in schizophrenia may contribute to the introduction of biases. Patients with greater positive (including delusions and hallucinations) and general symptoms (including anxiety, attentional deficit and depression) achieve lower overall recognition scores in the two emotional paradigms (vocal and facial). Kee and colleagues (1998) reported a relationship between positive symptoms and facial and vocal emotion identification, consistent with greater impairment of emotion recognition in paranoid patients (Pinkham et al., 2011).

Moreover, patients with poorer digit span forward scores had poorer overall scores on the facial emotion recognition task, while a higher number of perseverations on the MCST was related to a lower overall score on the vocal recognition task. Bozikas and colleagues (2004) reported an association between neuropsychological deficits (especially in executive functions) and facial and vocal emotion identification. Our results point to a cognitive difficulty in inhibiting non relevant information (introducing biases) that could explain the deficit in facial and vocal emotion recognition in schizophrenia.

The biases in emotion processing observed here can be explained in three ways. The first explanation refers to the sensory deficit in schizophrenia. Several studies have reported a basic sensory disturbance in the processing of emotion in the facial (Turetsky et al., 2007 ; Wynn et al., 2008 ; Norton et al., 2009 ; Laprevote et al., 2010 ; McBain et al., 2010 ; Bedwell et al., 2013 ; Jahshan et al., 2013) and vocal (Leitman et al., 2005 ; Leitman et al., 2007 ; Leitman et al., 2010 ; Leitman et al., 2011a ; Gold et al., 2012b ; Kantrowitz et al., 2013) modalities. This is unlikely to be the case in our study since patients with basic sensory disturbances, as assessed with the Benton test and the PEGA, were excluded from our sample. However, one cannot rule out that biases in our sample were the due to a deficit in multisensory integration.

The second explanation concerns the lack of cognitive control in schizophrenia (Chambon et al., 2008 ; Lesh et al., 2011 ; Kring et al., 2013). Cognitive control is defined as the ability to mobilize cognitive resources to process relevant information and inhibit irrelevant information in daily-life situations. Anticevic and Corlett (2012) discussed interference between relevant and irrelevant emotional stimuli resulting in over-responsiveness to neutral stimuli. Similarly, in our study, we found that patients with schizophrenia provided extremely high intensity ratings on the neutral scale when they listened to neutral stimuli. In a recent study featuring an emotion identification task with gradual exposure to stimuli, Lee and colleagues (2011) found that patients with schizophrenia explored happy and fearful faces differently. In an fMRI study, Fakra and colleagues (Fakra et al., 2008b) examined the brain activity of patients with schizophrenia while they performed emotional face matching and identification tasks. Comparisons between patients and healthy controls revealed similar patterns of brain activity for the identification task, whereas the matching task was characterized by a lack of amygdala activity in the patient group, with patients undertaking more cognitive exploration than the HCs. According to Fakra and colleagues, focusing on specific facial features requires more cognitive resources than overall exploration, and could explain the lack of amygdala activity. Using implicit and explicit tasks, Roux and colleagues (2010) demonstrated impairment for the explicit recognition of emotional prosody, whereas the implicit processing of emotional prosody (emotional version of the Stroop Test) was preserved. This study highlighted the impact of cognitive control on the processing of emotional prosody. This is likely to be the case here, as we found a relationship between overall performances and an executive function deficit in our sample of patients with chronic schizophrenia. Other studies yielded some explanations as to the mechanism behind the emotional deficit in schizophrenia, and highlighted the impact of misusing cognitive resources in emotion processing (Bach et al., 2009a ; Christensen et al., 2013).

Third and last, the mutual influence of sensory disorder and cognitive control impairment in schizophrenia may explain the emotional disorders described in the literature. In a recent study using event-related potentials, Pinheiro and colleagues (2013) reported impairment in both the early sensory and late cognitive stages of emotional prosody processing in patients with chronic schizophrenia.

Schizophrenia is related to brain dysfunction, especially in the prefrontal striatonigral circuit. Some studies have shown that a dysfunction of the prefrontal cortex is related to the

identification of emotional context in schizophrenia (Gur et al., 2007 ; Fakra et al., 2008b ; Leitman et al., 2011b). Using an emotional go/no go task, Vercammen and colleagues (2012) compared the fMRI brain activity of schizophrenia patients with that of healthy participants. Inhibiting responses to negative emotional stimuli elicited increased activity in a brain network including the prefrontal, cingulate and parietal cortices in healthy participants, but not in patients with schizophrenia. During the inhibition of responses to positive emotional stimuli, patients with schizophrenia exhibited greater activity in the dorsolateral prefrontal cortex than healthy controls. Other studies have reported a deficit in the balance of prefrontal cortex–amygdala activity in an easy emotion processing task (no cognitive load ; Anticevic et Corlett, 2012) and an abnormal modulation in prefrontal-subcortical connectivity during a working memory task (Anticevic et al., 2012b). Some studies have highlighted the role of the primary sensory cortex in the impairment of emotion recognition. Rolls and colleagues (Rolls et al., 2008) described a dynamic neural network in the frontal cortex with a stable state involved in several types of cognitive and emotion processing. This neural network can be affected by neural noise (i.e., stochastic neural firing), leading to maladaptive behavior that includes executive and emotional disorders. Moreover, the emotional noise observed in our study can be related to an imbalance between the prefrontal cortex and the basal ganglia. Péron and colleagues (2013), based on Graybiel work (1997), developed a model wherein the basal ganglia are involved in the generation of patterns of brain activation related to habits (or engrams), of over-learned cognitive, motor and emotional sequences in the context of emotional processing. These habits or engrams can be uploaded by the basal ganglia in order to adapt more quickly and more accurately. Graybiel (1997) postulated that the basal ganglia system plays a role in the generation of positive and negative symptoms in schizophrenia.

This study had several limitations that need to be addressed. First, only 23 patients were assessed. However, we took care to recruit patients with the same clinical characteristics, in order to construct a homogenous group. Second, as described by Salgado-Pineda and colleagues (Salgado-Pineda et al., 2005), dopamine influences emotion recognition. Our results may thus have been skewed by the patients' medication (antipsychotics and, for some of them, antidepressants). Furthermore, we did not control for the physical properties (pitch, intensity and timbre) of the vocal stimuli we used, even though it is these variations in physical properties that create the profiles of emotional prosodies (Banse et Scherer, 1996 ; Grandjean et al., 2006). Another limit might be that the emotional task order was not counterbalanced and the presentation of stimuli within a task was not randomized raising the issue of the practice effect of our tasks. However, all participants were

familiarized with the procedure before the two emotional tasks. Practice effect had a major impact on reaction time which was not the main variable in the present study (Poulton, 1982). Moreover, others studies using similar tasks did not report practice effect (e.g. Fizdon et al., 2009; Bach et al., 2009).

Further research is needed to investigate the involvement of cognitive control in the management of top-down and bottom-up processing, using both implicit and explicit emotion processing tasks.

In summary, this study showed that chronic schizophrenia induces emotional biases for all emotions in two sensory modalities (visual and vocal), and appears to cause interference in emotion recognition. There are now at least two mechanisms that need to be, considered if we are to explain impairments in emotion recognition: a deficit in sensory functions and a lack of cognitive control. These results could help to enhance current cognitive and emotional remediation in schizophrenia.

Acknowledgement

We would like to thank Elizabeth Wiles-Portier for revising the English style.

The study was carried out at the Psychiatry Unit (Prof. Bruno Millet) of Guillaume R gnier Hospital in Rennes, France. This work was supported by a grant from the Fondation de la Recherche and the Fondation Pierre Deniker. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

References

Addington, D., Addington, J., Maticka-Tyndale, E., and Joyce, J. (1992). Reliability and validity of a depression rating scale for schizophrenics. *Schizophr Res* 6, 201-208.

Agniel, A., Joannette, P., Doyon, B., and Duchein, C. (1992). *Protocole d'Evaluation des Gnosies Visuelles*. Isbergues: OrthoEditions.

American Psychiatric Association (1994). *DSM-IV: Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 4th edition. Washington, DC: American Psychiatric Press.

Andreasen, N.C. (1989). The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS): conceptual and theoretical foundations. *Br J Psychiatry Suppl*, 49-58.

Anticevic, A., and Corlett, P.R. (2012). Cognition-emotion dysinteraction in schizophrenia. *Front Psychol* 3, 392. doi: 10.3389/fpsyg.2012.00392.

Anticevic, A., Repovs, G., Krystal, J.H., and Barch, D.M. (2012). A broken filter: prefrontal functional connectivity abnormalities in schizophrenia during working memory interference. *Schizophr Res* 141, 8-14. doi: 10.1016/j.schres.2012.07.007.

Bach, D.R., Buxtorf, K., Grandjean, D., and Strik, W.K. (2009). The influence of emotion clarity on emotional prosody identification in paranoid schizophrenia. *Psychol Med* 39, 927-938. doi: 10.1017/S0033291708004704.

Banse, R., and Scherer, K.R. (1996). Acoustic profiles in vocal emotion expression. *J Pers Soc Psychol* 70, 614-636.

Bedwell, J.S., Chan, C.C., Cohen, O., Karbi, Y., Shamir, E., and Rassovsky, Y. (2013). The magnocellular visual pathway and facial emotion misattribution errors in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 44C, 88-93. doi: 10.1016/j.pnpbp.2013.01.015.

Belin, P., Fillion-Bilodeau, S., and Gosselin, F. (2008). The Montreal Affective Voices: a validated set of nonverbal affect bursts for research on auditory affective processing. *Behav Res Methods* 40, 531-539.

Benton, A.L., Hamsher, K.S., Varney, N., and Spreen, O. (1983). Contribution to neuropsychological assessment: A clinical manual. Oxford: Oxford University Press.

Bozikas, V.P., Kosmidis, M.H., Kioperlidou, K., and Karavatos, A. (2004). Relationship between psychopathology and cognitive functioning in schizophrenia. *Compr Psychiatry* 45, 392-400.

Cardebat, D., Doyon, B., Puel, M., Goulet, P., and Joanette, P. (1990). Evocation lexicale formelle et sémantique chez des sujets normaux : Performances et dynamiques de production en fonction du sexe, de l'âge et du niveau d'étude. *Acta Neurol Belg* 90, 207-217.

Chambon, V., Franck, N., Koechlin, E., Fakra, E., Ciuperca, G., Azorin, J.M., and Farrer, C. (2008). The architecture of cognitive control in schizophrenia. *Brain* 131, 962-970. doi: awn032 [pii]10.1093/brain/awn032.

Christensen, B.K., Spencer, J.M., King, J.P., Sekuler, A.B., and Bennett, P.J. (2013). Noise as a mechanism of anomalous face processing among persons with Schizophrenia. *Front Psychol* 4, 401. doi: 10.3389/fpsyg.2013.00401.

de Gelder, B., and Vroomen, J. (2000). The perception of emotions by ear and by eye. *Cogn Emot* 14, 289-311.

de Gelder, B., Vroomen, J., de Jong, S.J., Masthoff, E.D., Trompenaars, F.J., and Hodiamont, P. (2005). Multisensory integration of emotional faces and voices in schizophrenics. *Schizophr Res* 72, 195-203. doi: 10.1016/j.schres.2004.02.013.

de Jong, J., Hodiamont, P., Van Den Stock, J., and de Gelder, B. (2009). Audiovisual emotion recognition in schizophrenia: reduced integration of facial and vocal affect. *Schizophr Res* 107, 286-293.

Delplanque, S., N'diaye, K., Scherer, K., and Grandjean, D. (2007). Spatial frequencies or emotional effects? A systematic measure of spatial frequencies for IAPS pictures by a discrete wavelet analysis. *J Neurosci Methods* 165, 144-150. doi: 10.1016/j.jneumeth.2007.05.030.

Edwards, J., Jackson, H.J., and Pattison, P.E. (2002). Emotion recognition via facial expression and affective prosody in schizophrenia: a methodological review. *Clin Psychol Rev* 22, 789-832.

Edwards, J., Pattison, P.E., Jackson, H.J., and Wales, R.J. (2001). Facial affect and affective prosody recognition in first-episode schizophrenia. *Schizophr Res* 48, 235-253.

Ekman, P., and Friesen, W. (1978). Facial action coding system: A technique for the measurement of facial movement. Palo Alto, CA: Consulting Psychologist Press.

Fakra, E., Salgado-Pineda, P., Delaveau, P., Hariri, A.R., and Blin, O. (2008). Neural bases of different cognitive strategies for facial affect processing in schizophrenia. *Schizophr Res* 100, 191-205. doi: 10.1016/j.schres.2007.11.040.

Fiszdon, J.M., and Bell, M.D. (2009). Effects of presentation modality and valence on affect recognition performance in schizophrenia and healthy controls. *Psychiatry Res* 170, 114-118.

Gold, R., Butler, P., Revheim, N., Leitman, D.I., Hansen, J.A., Gur, R.C., Kantrowitz, J.T., Laukka, P., Juslin, P.N., and Silipo, G.S. (2012). Auditory emotion recognition impairments in schizophrenia: relationship to acoustic features and cognition. *American Journal of Psychiatry* 169, 424-432.

Grandjean, D., Banziger, T., and Scherer, K.R. (2006). Intonation as an interface between language and affect. *Prog Brain Res* 156, 235-247. doi: 10.1016/S0079-6123(06)56012-1.

Graybiel, A.M. (1997). The basal ganglia and cognitive pattern generators. *Schizophr Bull* 23, 459-469.

Gur, R.E., Loughhead, J., Kohler, C.G., Elliott, M.A., Lesko, K., Ruparel, K., Wolf, D.H., Bilker, W.B., and Gur, R.C. (2007). Limbic activation associated with misidentification of fearful faces and flat affect in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 64, 1356-1366.

Habel, U., Chechko, N., Pauly, K., Koch, K., Backes, V., Seiferth, N., Shah, N.J., Stocker, T., Schneider, F., and Kellermann, T. (2010). Neural correlates of emotion recognition in schizophrenia. *Schizophr Res* 122, 113-123. doi: 10.1016/j.schres.2010.06.009.

Hoekert, M., Kahn, R.S., Pijnenborg, M., and Aleman, A. (2007). Impaired recognition and expression of emotional prosody in schizophrenia: review and meta-analysis. *Schizophr Res* 96, 135-145. doi: 10.1016/j.schres.2007.07.023.

Irani, F., Kalkstein, S., Moberg, E.A., and Moberg, P.J. (2011). Neuropsychological performance in older patients with schizophrenia: a meta-analysis of cross-sectional and longitudinal studies. *Schizophr Bull* 37, 1318-1326. doi: 10.1093/schbul/sbq057.

Jahshan, C., Wynn, J.K., and Green, M.F. (2013). Relationship between auditory processing and affective prosody in schizophrenia. *Schizophr Res* 143, 348-353. doi: 10.1016/j.schres.2012.11.025.

Kantrowitz, J.T., Leitman, D.I., Lehrfeld, J.M., Laukka, P., Juslin, P.N., Butler, P.D., Silipo, G., and Javitt, D.C. (2013). Reduction in tonal discriminations predicts receptive emotion processing deficits in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophr Bull* 39, 86-93. doi: 10.1093/schbul/sbr060.

Kay, S.R., Fiszbein, A., and Opler, L.A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 13, 261-276.

Kee, K.S., Green, M.F., Mintz, J., and Brekke, J.S. (2003). Is emotion processing a predictor of functional outcome in schizophrenia? *Schizophr Bull* 29, 487-497.

Kee, K.S., Kern, R.S., Marshall, B.D., Jr., and Green, M.F. (1998). Risperidone versus haloperidol for perception of emotion in treatment-resistant schizophrenia: preliminary findings. *Schizophr Res* 31, 159-165.

Kohler, C.G., Turner, T.H., Bilker, W.B., Brensinger, C.M., Siegel, S.J., Kanes, S.J., Gur, R.E., and Gur, R.C. (2003). Facial emotion recognition in schizophrenia: intensity effects and error pattern. *Am J Psychiatry* 160, 1768-1774.

Kohler, C.G., Walker, J.B., Martin, E.A., Healey, K.M., and Moberg, P.J. (2010). Facial emotion perception in schizophrenia: a meta-analytic review. *Schizophr Bull* 36, 1009-1019. doi: 10.1093/schbul/sbn192.

Kring, A.M., and Elis, O. (2013). Emotion deficits in people with schizophrenia. *Annu Rev Clin Psychol* 9, 409-433. doi: 10.1146/annurev-clinpsy-050212-185538.

Kucharska-Pietura, K., David, A.S., Masiak, M., and Phillips, M.L. (2005). Perception of facial and vocal affect by people with schizophrenia in early and late stages of illness. *Br J Psychiatry* 187, 523-528. doi: 10.1192/bjp.187.6.523.

Laprevote, V., Oliva, A., Delerue, C., Thomas, P., and Boucart, M. (2010). Patients with schizophrenia are biased toward low spatial frequency to decode facial expression at a glance. *Neuropsychologia* 48, 4164-4168. doi: S0028-3932(10)00443-4 [pii]10.1016/j.neuropsychologia.2010.10.017.

Lee, J., Gosselin, F., Wynn, J.K., and Green, M.F. (2011). How do schizophrenia patients use visual information to decode facial emotion? *Schizophr Bull* 37, 1001-1008. doi: 10.1093/schbul/sbq006.

Leitman, D.I., Foxe, J.J., Butler, P.D., Saperstein, A., Revheim, N., and Javitt, D.C. (2005). Sensory contributions to impaired prosodic processing in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 58, 56-61. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.02.034.

Leitman, D.I., Hoptman, M.J., Foxe, J.J., Saccente, E., Wylie, G.R., Nierenberg, J., Jalbrzikowski, M., Lim, K.O., and Javitt, D.C. (2007). The neural substrates of impaired prosodic detection in schizophrenia and its sensorial antecedents. *Am J Psychiatry* 164, 474-482.

Leitman, D.I., Laukka, P., Juslin, P.N., Saccente, E., Butler, P., and Javitt, D.C. (2010). Getting the cue: sensory contributions to auditory emotion recognition impairments in schizophrenia. *Schizophr Bull* 36, 545-556. doi: sbn115 [pii]10.1093/schbul/sbn115.

Leitman, D.I., Wolf, D.H., Laukka, P., Ragland, J.D., Valdez, J.N., Turetsky, B.I., Gur, R.E., and Gur, R.C. (2011a). Not pitch perfect: sensory contributions to affective communication impairment in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 70, 611-618. doi: 10.1016/j.biopsych.2011.05.032.

Leitman, D.I., Wolf, D.H., Loughhead, J., Valdez, J.N., Kohler, C.G., Brensinger, C., Elliott, M.A., Turetsky, B.I., Gur, R.E., and Gur, R.C. (2011b). Ventrolateral prefrontal cortex

and the effects of task demand context on facial affect appraisal in schizophrenia. *Soc Cogn Affect Neurosci* 6, 66-73. doi: 10.1093/scan/nsq018.

Lesh, T.A., Niendam, T.A., Minzenberg, M.J., and Carter, C.S. (2011). Cognitive control deficits in schizophrenia: mechanisms and meaning. *Neuropsychopharmacology* 36, 316-338. doi: npp2010156 [pii]10.1038/npp.2010.156.

Lundqvist, D., Flykt, A., and Öhman, A. (1998). "The Karolinska Directed Emotional Faces - KDEF". (Stockholm).

Mattis, S. (1988). Dementia rating scale. Odessa, F.L.: Ressources Inc.

Mcbain, R., Norton, D., and Chen, Y. (2010). Differential roles of low and high spatial frequency content in abnormal facial emotion perception in schizophrenia. *Schizophr Res* 122, 151-155. doi: 10.1016/j.schres.2010.03.034.

Nelson, H. (1982). The National Adult Reading Test. Windsor (UK): NFER-Nelson.

Norton, D., Mcbain, R., Holt, D.J., Ongur, D., and Chen, Y. (2009). Association of impaired facial affect recognition with basic facial and visual processing deficits in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 65, 1094-1098. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.01.026.

Oldfield, R.C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9, 97-113.

Penn, D.L., Keefe, R.S., Davis, S.M., Meyer, P.S., Perkins, D.O., Losardo, D., and Lieberman, J.A. (2009). The effects of antipsychotic medications on emotion perception in patients with chronic schizophrenia in the CATIE trial. *Schizophr Res* 115, 17-23. doi: 10.1016/j.schres.2009.08.016.

Peron, J., El Tamer, S., Grandjean, D., Leray, E., Travers, D., Drapier, D., Verin, M., and Millet, B. (2011). Major depressive disorder skews the recognition of emotional prosody. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 35, 987-996. doi: 10.1016/j.pnpbp.2011.01.019.

Peron, J., Fruhholz, S., Verin, M., and Grandjean, D. (2013). Subthalamic nucleus: a key structure for emotional component synchronization in humans. *Neurosci Biobehav Rev* 37, 358-373. doi: S0149-7634(13)00002-X [pii]10.1016/j.neubiorev.2013.01.001.

Peron, J., Grandjean, D., Le Jeune, F., Sauleau, P., Haegelen, C., Drapier, D., Rouaud, T., Drapier, S., and Verin, M. (2010). Recognition of emotional prosody is altered after subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 48, 1053-1062. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2009.12.003.

Pinheiro, A.P., Del Re, E., Mezin, J., Nestor, P.G., Rauber, A., Mccarley, R.W., Goncalves, O.F., and Niznikiewicz, M.A. (2013). Sensory-based and higher-order operations contribute to abnormal emotional prosody processing in schizophrenia: an electrophysiological investigation. *Psychol Med* 43, 603-618. doi: 10.1017/S003329171200133X.

Pinkham, A.E., Brensinger, C., Kohler, C., Gur, R.E., and Gur, R.C. (2011). Actively paranoid patients with schizophrenia over attribute anger to neutral faces. *Schizophr Res* 125, 174-178. doi: 10.1016/j.schres.2010.11.006.

Poulton, E. (1982). Influential companions: Effects of one strategy on another in the within-subjects designs of cognitive psychology. *Psychol Bull* 91, 673.

Premkumar, P., Cooke, M.A., Fannon, D., Peters, E., Michel, T.M., Aasen, I., Murray, R.M., Kuipers, E., and Kumari, V. (2008). Misattribution bias of threat-related facial expressions is related to a longer duration of illness and poor executive function in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Eur Psychiatry* 23, 14-19. doi: 10.1016/j.eurpsy.2007.10.004.

Ramos-Loyo, J., Mora-Reynoso, L., Sanchez-Loyo, L.M., and Medina-Hernandez, V. (2012). Sex differences in facial, prosodic, and social context emotional recognition in early-onset schizophrenia. *Schizophr Res Treatment* 2012, 584725. doi: 10.1155/2012/584725.

Reitan, R. (1958). Validity of the trail making test as an indication of organic brain damage. *Percept Mot Skills* 8, 271-276.

Rolls, E.T., Loh, M., Deco, G., and Winterer, G. (2008). Computational models of schizophrenia and dopamine modulation in the prefrontal cortex. *Nat Rev Neurosci* 9, 696-709. doi: 10.1038/nrn2462.

Roux, P., Christophe, A., and Passerieux, C. (2010). The emotional paradox: dissociation between explicit and implicit processing of emotional prosody in schizophrenia. *Neuropsychologia* 48, 3642-3649. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2010.08.021.

Salgado-Pineda, P., Delaveau, P., Blin, O., and Nieoullon, A. (2005). Dopaminergic contribution to the regulation of emotional perception. *Clin Neuropharmacol* 28, 228-237.

Shea, T.L., Sergejew, A.A., Burnham, D., Jones, C., Rossell, S.L., Copolov, D.L., and Egan, G.F. (2007). Emotional prosodic processing in auditory hallucinations. *Schizophr Res* 90, 214-220. doi: 10.1016/j.schres.2006.09.021.

Sheehan, D.V., Lecrubier, Y., Sheehan, K.H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., Hergueta, T., Baker, R., and Dunbar, G.C. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 59 Suppl 20, 22-33;quiz 34-57.

Stroop, J. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *J exp psychol* 18, 643-662.

Thaler, N.S., Strauss, G.P., Sutton, G.P., Vertinski, M., Ringdahl, E.N., Snyder, J.S., and Allen, D.N. (2013). Emotion perception abnormalities across sensory modalities in bipolar disorder with psychotic features and schizophrenia. *Schizophr Res* 147, 287-292.

Treméau, F. (2006). A review of emotion deficits in schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci* 8, 59-70.

Turetsky, B.I., Kohler, C.G., Indersmitten, T., Bhati, M.T., Charbonnier, D., and Gur, R.C. (2007). Facial emotion recognition in schizophrenia: when and why does it go awry? *Schizophr Res* 94, 253-263. doi: 10.1016/j.schres.2007.05.001.

Vercammen, A., Morris, R., Green, M.J., Lenroot, R., Kulkarni, J., Carr, V.J., Weickert, C.S., and Weickert, T.W. (2012). Reduced neural activity of the prefrontal cognitive control circuitry during response inhibition to negative words in people with schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci* 37, 379-388. doi: 10.1503/jpn.110088.

Wechsler, D. (1997). Wechsler Adult Intelligence Scale-Third Edition. San Antonio: The Psychological Corporation.

Weiss, E.M., Kohler, C.G., Brensinger, C.M., Bilker, W.B., Loughhead, J., Delazer, M., and Nolan, K.A. (2007). Gender differences in facial emotion recognition in persons with chronic schizophrenia. *Eur Psychiatry* 22, 116-122. doi: 10.1016/j.eurpsy.2006.05.003.

Wynn, J.K., Lee, J., Horan, W.P., and Green, M.F. (2008). Using event related potentials to explore stages of facial affect recognition deficits in schizophrenia. *Schizophr Bull* 34, 679-687. doi: 10.1093/schbul/sbn047.

Etude 2 : Impact des troubles des fonctions exécutives sur le sentiment subjectif des émotions dans la schizophrénie stabilisée

Résumé détaillé:

Introduction

Le sentiment subjectif des émotions est une composante émotionnelle, décrivant l'expérience de l'épisode émotionnel du point de vue de la personne (Grandjean et al. 2008). Cette composante est en interaction avec les fonctions cognitives, notamment exécutives, afin de maintenir et décrire l'expérience vécue (Grandjean et al. 2008).

Des perturbations des capacités cognitives et émotionnelles ont été observées dans les troubles schizophréniques. Les études concernant le ressenti émotionnel dans les troubles schizophréniques ont mis en évidence une préservation de l'expérience émotionnelle. Cependant, ces patients auraient un ressenti plus nuancé par rapport aux témoins sains. Plus précisément, ils ressentent plus d'émotions négatives à l'induction d'émotions positives et neutres apportant un ressenti subjectif mélangé. Cette ambivalence émotionnelle, mise en évidence dès les premières descriptions de la pathologie schizophrénique, est encore mal comprise.

Récemment, Kring et Elis (2013) ont proposé plusieurs explications dans la nuance des ressentis émotionnels dans la schizophrénie. Un axe envisagé concerne l'impact de la symptomatologie négative sur le sentiment subjectif émotionnel. D'autre part, les patients atteints de schizophrénie auraient des difficultés à maintenir et à transposer leur ressenti subjectif lors l'utilisation d'échelle et de report verbaux par une perturbation du contrôle cognitif dans la pathologie schizophrénique.

Objectifs et hypothèses

Notre étude avait pour objectif de mettre en relation les troubles exécutifs et le sentiment subjectif émotionnel nuancé chez un groupe de patients atteints de troubles schizophréniques stabilisés et un groupe de volontaires sains.

Nos hypothèses concernaient l'introduction plus importante de ressenti d'émotions nuancé lors d'induction d'émotions cibles (par exemple, ressentir plus de colère lors de l'induction d'émotion de joie) dans le groupe de patients atteints de troubles schizophréniques par rapport aux volontaires sains. Ce sentiment subjectif nuancé pourrait être liée aux troubles exécutifs fréquemment observées chez les patients stabilisés.

Méthode:

Vingt trois patients et vingt volontaires sains, appariés en âge, sexe, niveau socio-culturel et latéralité ont participé à cette étude. Outre un examen psychiatrique, le fonctionnement exécutif a été évalué pour tous les participants à l'étude.

Les émotions étaient induites par 6 extraits de films durant de 2 à 4 minutes issus d'une batterie validée. Chaque extrait de film était choisi pour provoquer une émotion cible (joie, colère, tristesse, dégoût, peur) ou un état neutre. Avant chaque extrait de film, les participants étaient invités à revenir à un état émotionnellement neutre par un exercice de respiration. Après chaque extrait de film et chaque session de relaxation, les participants devaient remplir une échelle évaluant leur ressenti subjectif émotionnel. La procédure ainsi que l'échelle utilisée sont détaillées dans l'annexe 4. Nous avons utilisé le film neutre comme ligne de base de l'état émotionnel des participants. Les résultats à chaque item de l'échelle de ressenti subjectif remplis après la présentation du film neutre étaient soustraits de ceux remplis après la présentation d'un film induisant une émotion constituant un score d'induction émotionnelle. Nous avons ensuite conduit deux types d'analyse. Dans un premier temps, nous avons comparé les résultats du score d'induction émotionnelle pour les échelles cibles (par exemple, l'item "apeuré" pour le film induisant la peur) des patients et des participants sains. Dans une deuxième analyse, nous avons comparé les résultats de la moyenne des scores d'induction pour les échelles non cibles (par exemple, tous les items excepté l'item "apeuré" pour le film induisant la peur) des patients et des participants. Nous avons également mené une étude de corrélation entre les scores d'induction pour les échelles cibles et non cibles et les résultats aux tests évaluant les fonctions exécutives pour lesquels les patients présentaient des performances significativement différentes par rapport aux volontaires sains.

Résultats

Aux tests évaluant les fonctions exécutives, les patients avaient de moins bonnes performances pour le test du TMT, le test des fluences verbales catégorielles et le test du code de la WAIS III.

Les patients présentant une schizophrénie stabilisée jugeaient plus intense les émotions ressenties sur les échelles cibles lors des extraits de films induisant la peur et le dégoût comparativement aux volontaires sains. Concernant les échelles non-cibles, les patients ressentaient plus intensément pour les films induisant de la tristesse et du dégoût par rapport aux participants sains. L'étude de corrélation pour le groupe des patients montrait que les résultats au test des fluences verbales sémantiques étaient corrélés positivement à la moyenne des intensités sur des échelles cibles. Les résultats au test des fluences verbales sémantiques étaient corrélés à la moyenne des intensités des échelles cibles et non-cibles. Nous n'avons pas observé de corrélations significatives entre le report moyen des intensités sur les échelles cibles et non cibles et les résultats aux tests évaluant les fonctions exécutives dans le groupe des participants sains.

Discussion

Les patients atteints de schizophrénie stabilisée présente une modification du ressenti des émotions induites par des films. En effet, les patients ont des sentiments subjectifs plus nuancés lors la tristesse et la colère sont induites. Ce ressenti émotionnel nuancé est relié à des troubles du fonctionnement exécutif mesuré par le test des fluences verbales et pourrait expliquer les difficultés de maintien de ressentis émotionnels observés dans la schizophrénie. L'implication du contrôle cognitif dans le sentiment subjectif des émotions serait importante pour le maintien et le report et la construction sémantique de l'expérience subjective émotionnelle.

Executive Function Deficits Lead to Mixed Subjective Emotional Feelings in Chronic Schizophrenia

Thibaut Dondaine^{1, 2, 3, #}, Gabriel Robert^{1, 2, #}, Marc Vérin^{1, 3}, Dominique Drapier^{1, 2} and Bruno Millet^{1, 2}

¹ EA 4712 'Behavior and Basal Ganglia' laboratory, University of Rennes1, Rennes, France

² Psychiatry Unit, Guillaume Rénier Hospital, Rennes, France

³ Neurology Unit, Rennes University Hospital, France

⁴ 'Neuroscience of Emotion and Affective Dynamics' laboratory, Department of Psychology, and Swiss Center for Affective Sciences, University of Geneva, Switzerland

These authors contributed equally to this work

CORRESPONDING AUTHOR:

Thibaut Dondaine

EA 4712 'Comportement et noyaux gris centraux'

Université de Rennes 1

2, avenue du Professeur Léon Bernard

35043 Rennes CEDEX

France

Tel.: +33 (0)2 23 23 46 41

Fax: +33 (0)2 23 23 44 40

thibaut.dondaine@gmail.com

RUNNING HEAD: SUBJECTIVE FEELING AND SCHIZOPHRENIA

Word count (abstract): 161

Word count (text body): 3294

Abstract

Objective: A number of studies have reported an increase in mixed subjective feelings (i.e., feeling several emotions in response to a single emotional stimulus) in patients with schizophrenia. An interesting approach to understanding mixed subjective feelings in schizophrenia is to study the impact of cognitive impairments. We tested the hypothesis that patients with chronic schizophrenia experience mixed subjective feelings in response to emotional stimuli because of executive function deficits. *Method:* Twenty-three patients with chronic schizophrenia and 20 healthy controls took part in this study. Participants underwent a psychiatric interview and neuropsychological testing. A set of emotional film excerpts was used to elicit five emotional states (happiness, anger, sadness, fear and disgust) plus a neutral state. *Results:* Patients with schizophrenia displayed more mixed subjective feelings than healthy controls in response to the sadness and disgust film excerpts. Moreover, these mixed subjective feelings correlated with executive impairments. *Conclusions:* These results highlight the impact of cognitive deficits on subjective emotional feelings in chronic schizophrenia.

Keywords: schizophrenia, emotional response, subjective emotional feelings, emotional bias

Abbreviations: DES, Differential Emotion Scale; fMRI, functional magnetic resonance imagery; HC, healthy control; PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale; SANS, Scale for the Assessment of Negative Symptoms; MCST, modified version of the Wisconsin Card Sorting Test; MDRS, Mattis Dementia Rating Scale; STAI, State-Trait Anxiety Inventory; ERP, event-related potential; WAIS-III, Wechsler Adult Intelligence Scale.

Introduction

Chronic schizophrenia induces emotional disorders, causing social dysfunctions in daily life (Penn et al., 2009). According to Scherer (2001) and Grandjean, Sander, and Scherer (2008), an emotion corresponds to episodes of synchronized changes in various components of the organism, including physiological responses, motor expression and subjective feeling. These changes are triggered by environmental events of major significance for the organism, classically divided into internal (e.g., thoughts, sensations, memories) and external (e.g., other people's behavior, a sudden change in the environment, an unexpected stimulus) events. This componential view of emotion highlights the importance of distinguishing between two different types of investigation that are classically used in research on emotion processing in schizophrenia. Some studies assess the recognition of emotional stimuli (e.g., by asking participants to match an emotional label with an emotional picture), while others assess emotional responses (e.g., by asking participants to report their feelings elicited by emotional film excerpts), that is, the subjective feelings and physiological and motor activations triggered by emotional stimuli (Kring & Moran, 2008).

On the rare occasions that subjective emotional feelings have been investigated in schizophrenia, researchers have opted for laboratory-based methodologies. Moreover, a variety of stimuli have been used to elicit emotion in schizophrenia (e.g., odors, food, emotional faces or pictures) (Kring & Moran, 2008). Despite this methodological heterogeneity, most studies so far have found that patients with schizophrenia experience subjective feelings of emotion similar to those of healthy controls (Cohen et Minor, 2010 ; Kring et Elis, 2013). Cohen and Minor (2010), however, observed that patients with schizophrenia also experienced more negative feelings in response to both positive and neutral stimuli, resulting in mixed subjective feelings.

For several years now, researchers have debated the origin of these mixed subjective feelings (Cohen & Minor, 2010; Kring & Elis, 2013). One view is that schizophrenia is a heterogeneous disorder, and clinical subtypes can thus induce different emotional feelings. For instance, using emotional pictures, Strauss and Herbener (2011) showed that patients with more negative symptoms and poor social functioning report more negative feelings for both negative and positive stimuli. Cohen and colleagues (2010), however, attribute these results to ambivalence (i.e., simultaneously feeling two different emotions), which is often observed in schizophrenia.

More recently, other explanations have been put forward. Subjective feelings of emotion are dynamic phenomena that fluctuate with changes in the environment. Kring and Elis (2013) therefore ascribed mixed subjective feelings in schizophrenia to difficulty maintaining the emotional experience online during the rating process, owing to a deficit in the cognitive control of emotional states during emotion elicitation. Strauss and Gold (2010) also suggest that mixed subjective feelings in schizophrenia may reflect a cognitive impairment. More specifically, a deficit in memory and executive function, and a deficit in cognitive inhibition and/or emotional regulation, could explain the mixed subjective feelings in response to pleasant and neutral stimuli reported by Cohen and Minor (2010).

However, as Kring and Elis (2013) have pointed out, there has been only limited experimental research on the relationship between subjective feelings and cognitive abilities in schizophrenia. Using emotional pictures, Ursu and colleagues (2011) reported that the impaired ability of patients with chronic schizophrenia to maintain and report subjective feelings was related to a failure of the prefrontal circuitry that is particularly involved in cognitive control. These results point to a disruption in the interaction between cognition and emotion. However, Ursu and colleagues chose to use emotional pictures, which is an unecological and therefore inefficient way of inducing emotions (see Westermann et al., 1996). Moreover, the physical characteristics of the pictures (mean luminance, spatial frequency and apparent contrast) were not adjusted, thus potentially interfering with the behavioral and physiological results (Delplanque et al., 2007). Finally, Ursu and colleagues only used valenced (positive vs. negative) emotion rating scales, which are not very sensitive to subjective emotional feelings.

The aim of the present study was to better characterize the impact of cognitive impairments in chronic schizophrenia on the mixed subjective feelings elicited by emotional film excerpts. In line with Cohen and and Minor (2010), we tested the hypothesis that patients with chronic schizophrenia experience mixed subjective emotional feelings in emotional situations. This hypothesis further led us to look for evidence that mixed emotional feelings in chronic schizophrenia can be attributed to executive impairments, as debated by Kring and Elis (2013).

Method

Participants

Twenty-three patients with chronic schizophrenia and 20 healthy controls (HC) took part in this study. All participants were native French speakers.

The patients (15 men and 8 women), all of whom were clinically stable, were recruited from outpatient units at Guillaume R gnier Hospital (Rennes, France). The diagnosis of schizophrenia was established by a clinically trained psychiatrist in accordance with the Mini International Neuropsychiatric Inventory (Sheehan et al., 1998), based on the criteria of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV American Psychiatric Association, 1994). All the patients were on antipsychotic medication at the time of testing. Nine patients were also taking antidepressants in the form of selective serotonin reuptake inhibitors.

HC (14 men and 6 women) were matched with patients for age, sex, education and handedness (according to the Edinburgh Handedness Inventory; Oldfield, 1971). The inclusion criteria for HC were no current or past mental illness and no psychotropic medication. Exclusion criteria for all participants were neurological and systemic illness, head injury with loss of consciousness for more than 15 minutes, and mental retardation (score < 130 on the Mattis Dementia Rating Scale, MDRS; (Mattis, 1988). The clinical and demographic characteristics of the two groups are set out in Table 1.

Written informed consent was obtained from each participant, and the study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. The study was approved by the local ethics committee (CPP Ouest II - Angers No. 2012/16).

Table 1

Clinical and Demographic Characteristics of Patients with Schizophrenia and Healthy Control Participants

	Schizophrenia patients Mean (SD)	Healthy controls Mean (SD)	Stat. val.	<i>p</i> value
Age (years)	33.66 (7.22)	35.51(7.65)	$U = 203$	0.66
Sex (male/female)	15/8	14/6	$\chi^2 = 0.11$	0.74
Edinburgh Handedness Quotient	70.71 (44.00)	85.5 (34.06)	$U = 200.50$	0.80
Education (in years)	12.83 (2.53)	13.05 (2.31)	$U = 179.505$	0.22
State STAI	35.55 (8.24)	25.40 (4.00)	$U = 55.50$	< 0.001
Trait STAI	47.50 (9.63)	34.00 (7.16)	$U = 52.00$	< .0001
Duration of illness (in years)	10.39 (6.32)			
PANSS (overall score)	64.91 (17.93)			
PANSS (positive subscale)	9.87 (3.12)			
PANSS (negative subscale)	23.26 (8.64)			
PANSS (general psychopathology)	31.78 (8.64)			
SANS score	46.91 (23.24)			
Neuroleptic dosage (CPZ equivalent)	611.24 (492.76)			
Patients on antidepressants (%)	34.78 %			

Note. Stat. val. = statistical values; STAI = State-trait anxiety inventory; PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale; SANS = Scale for the Assessment of Negative Symptoms, CPZ = chlorpromazine, U = Mann-Whitney U

Psychopathological and Neuropsychological Assessments

The severity of the patients' psychiatric symptoms was assessed with the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS, Kay et al., 1987), the Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS, Andreasen, 1989), and the Calgary Depression Scale for Schizophrenia (Addington et al., 1992). Anxiety was assessed with the State Trait Anxiety Inventory (STAI; Spielberger et al., (1970)).

In order to gauge the impact of cognitive dysfunction on emotional experience, participants underwent a neuropsychological assessment by a trained neuropsychologist (Table 2). This assessment was carried out in a single one-hour session prior to the emotional

task. Global cognitive functioning was assessed with the MDRS. Wechsler's Digit Span task was used to examine verbal short-term and working memory (Wechsler, 1997). Processing speed and attention were evaluated by the Digit Symbol Coding subtest of the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-III; (Wechsler, 1997)). A separate set of tests was used to assess executive functions: the categorical and literal fluency test (Cardebat et al., 1990), a version of the Stroop test (Stroop, 1935), the Trail Making Test (TMT; (Reitan, 1958)), and Nelson's modified version of the Wisconsin Card Sorting Test (MCST; (Nelson, 1982)).

Material and Method

Emotion elicitation procedure

Five emotional film excerpts were used to induce the five target emotional feelings (happiness, anger, fear, sadness, disgust). These excerpts were selected from a large validated battery (Schaefer et al., 2010). We added a neutral film excerpt (weather forecast) to establish an emotional baseline. We decided to use a baseline because the situation of watching a video involves a different set of cognitive resources (attentional resources, executive functions) than a relaxation session does. The order of presentation of the six excerpts was randomized, to avoid emotional contamination. The film excerpts each lasted 2 4 minutes. Participants were comfortably seated in front of a 17" color screen and the light in the room was dimmed. Before each excerpt was played, participants had a relaxing break lasting about 90 seconds.

Immediately after the relaxing break, and again after each film excerpt, participants reported the intensity of their emotional feelings on a adapted version of the Differential Emotion Scale (DES, Philippot, 1993 for the french translation), rating ten emotional categories (interested, joyful, sad, angry, fearful, anxious, disgusted, disdainful, surprised, warmhearted) on a visual analog scale ranging from Not at all to Very much. Scores on the scale could vary from 0 (lower limit = no emotional feeling at all) to 6.5 (upper limit = very intense emotional feeling), corresponding to the physical distance in centimeters between the lower and upper limits of the scale. The DES has been shown to successfully discriminate between discrete emotional states (Schaefer et al., 2010). Moreover, it allowed us to record ratings for emotions that were incongruent with the emotional stimulus (e.g., fear intensity ratings for the film excerpt inducing happiness).

Data analysis

We used the nonparametric Mann–Whitney U test for two independent groups to compare the sociodemographic, psychiatric and neuropsychological data of the patients and HC.

In order to control for the effect of the relaxation breaks on subjective emotional feelings, we compared the mean ratings of the patient and HC groups on the 10 items of the DES for the six relaxation breaks using a repeated-measures analysis of variance (ANOVA) with group (HC vs. patients; 2 levels) as a between-participants factor, and emotion (happiness, anger, fear, sadness and disgust, plus neutral; 6 levels) and scale (*interested*, *joyful*, *sad*, *angry*, *fearful*, *anxious*, *disgusted*, *disdainful*, *surprised*, *warmhearted*; 10 levels) as within-participants factors.

We used the neutral excerpt to obtain an emotional baseline. We then calculated an adjusted score by subtracting the raw DES ratings for this neutral excerpt from the raw DES ratings for the emotional film excerpts (see Fakra et al., 2009).

For the emotional film excerpts (happy, anger, sadness, disgust and fearful), we averaged the adjusted scores for the target and nontarget scales. Target scales corresponded to the subjective feeling that was most likely to be reported for a given excerpt (e.g., *disgusted* for the film excerpt intended to induce disgust). Nontarget scales corresponded to the remaining items of the DES, except for *interested* and *warmhearted*, which assessed nonemotional states.

We then ran two repeated-measures ANOVAs on the mean adjusted ratings for the target and nontarget scales, with group (HC vs. patients; 2 levels) as a between-participants factor, and emotion (happiness, anger, fear, sadness, disgust; 5 levels) as a within-participants factor. Contrasts were performed between the patient and HC groups for each emotional film excerpt.

We used Spearman's rank correlation coefficient to look for correlations between the neuropsychological variables (tests assessing executive functions) and the mean adjusted ratings on the target and nontarget scales for all the emotional excerpts in the patient and HC groups.

Statistical analyses were performed using Statistica 8.0. The significance level was set at $p = 0.05$.

Results

Psychopathological and Neuropsychological Assessments

The patients with schizophrenia scored significantly lower than HC on the MDRS ($U = 105$, $p = 0.002$). Regarding executive functions, patients performed significantly more poorly than HC on semantic verbal fluency ($U = 109$, $p = 0.003$), the Digit Symbol-Coding subtest ($U = 87.50$, $p < 0.001$), TMT Part A ($U = 110.50$, $p = 0.004$), TMT Part B ($U = 93$, $p < 0.001$) and the difference between TMT B and TMT A ($U = 115$, $p = 0.005$). None of the other comparisons were significant (see Table 2). Patients were also more anxious than HC (state STAI: $U = 55.50$, $p < 0.001$; trait STAI: $U = 52$, $p < 0.001$).

Assessment of Subjective Feelings of Emotion

Subjective feelings after the relaxation breaks

In an exploratory analysis, we added the sex and neuroleptic dosage (chlorpromazine (CPZ) equivalent) variables to all the ANOVAs as between-participants factors. As we failed to find any significant main or interaction effect of either sex or neuroleptic dosage, we excluded these variables from subsequent analyses.

ANOVAs revealed main effects of group, $F(4, 164) = 4.04$, $p = 0.004$, and scale, $F(1, 41) = 4.77$, $p = 0.03$, and a Group x Scale interaction effect, $F(4, 164) = 4.04$, $p = 0.004$. Contrasts showed that patients with schizophrenia rated the intensity of their subjective feeling more highly on the *sad*, $F(1, 41) = 22.41$, $p < 0.001$, *angry*, $F(1, 41) = 21.29$, $p < 0.001$, *fearful*, $F(1, 41) = 13.03$, $p = 0.008$, *anxious*, $F(1, 41) = 26.86$, $p < 0.001$, *disgusted*, $F(1, 41) = 16.30$, $p < 0.001$, and *disdainful*, $F(1, 41) = 12.58$, $p < 0.001$, scales.

Table 2
Neuropsychological Background of Patients with Schizophrenia and Healthy Control Participants

		Schizophrenia patients Mean (<i>SD</i>)	Healthy controls Mean (<i>SD</i>)	Stat. val. Mann-Whitney <i>U</i>	<i>p</i> value
MDRS (max. = 144)		137.13 (5.09)	141.00 (2.41)	105.00	0.002
Digit span	Forward	6.04 (1.30)	5.75 (0.96)	197.00	0.42
	Backward	4.13 (1.25)	4.55 (1.43)	198.00	0.44
Verbal fluency	Categorical (2 min)	23.91 (7.41)	31.10 (7.57)	109.00	0.003
	Phonemic (2 min)	18.48 (5.60)	20.85 (7.15)	176.00	0.19
Stroop paradigm	Interference	0.97 (8.50)	4.33 (7.66)	174.00	0.17
TMT	A (seconds)	43.87 (16.13)	31.70 (9.76)	110.50	0.003
	B (seconds)	100.74 (41.43)	65.80 (17.11)	93.00	< 0.001
	B-A (seconds)	56.87 (25.00)	34.10 (14.70)	115.00	0.005
MCST	Categories (max. = 6)	5.91 (0.25)	6 (0)	200.00	0.47
	Errors	2.61 (2.73)	1.50 (1.85)	166.00	0.12
	Perseverative errors	0.74 (1.42)	0.10 (0.31)	169.00	0.14
Code (WAIS-III)		52.04 (13.53)	72.05 (17.72)	87.50	< 0.001

Note. Stat. val. = statistical values; MDRS = Mattis Dementia Rating Scale; TMT = Trail Making Test; MCST = Modified Wisconsin Card Sorting Test; WAIS = Wechsler Adult Intelligence Scale.

Mean adjusted ratings of subjective feelings on the target scales after the emotional film excerpts (Fig. 1).

In an exploratory analysis, we added the sex and neuroleptic dosage (CPZ equivalent) variables to all the ANOVAs as between-participants factors. As we failed to find any significant main or interaction effect of either sex or neuroleptic dosage, we excluded these variables from subsequent analyses.

The significant differences between the two groups' mean adjusted target ratings are shown in Figure 1. Analysis revealed main effects of both emotion, $F(4, 164) = 4.04, p = 0.004$, and group, $F(1, 41) = 4.77, p = 0.03$. There was no Group x Emotion x Scale interaction, $F(4, 164) = 0.70, p = 0.59$. Contrasts revealed that patients with schizophrenia provided higher intensity ratings on the target scales for the film excerpts inducing fear, $F(1, 41) = 4.33, p = 0.04$, and disgust, $F(1, 41) = 5.79, p = 0.05$.

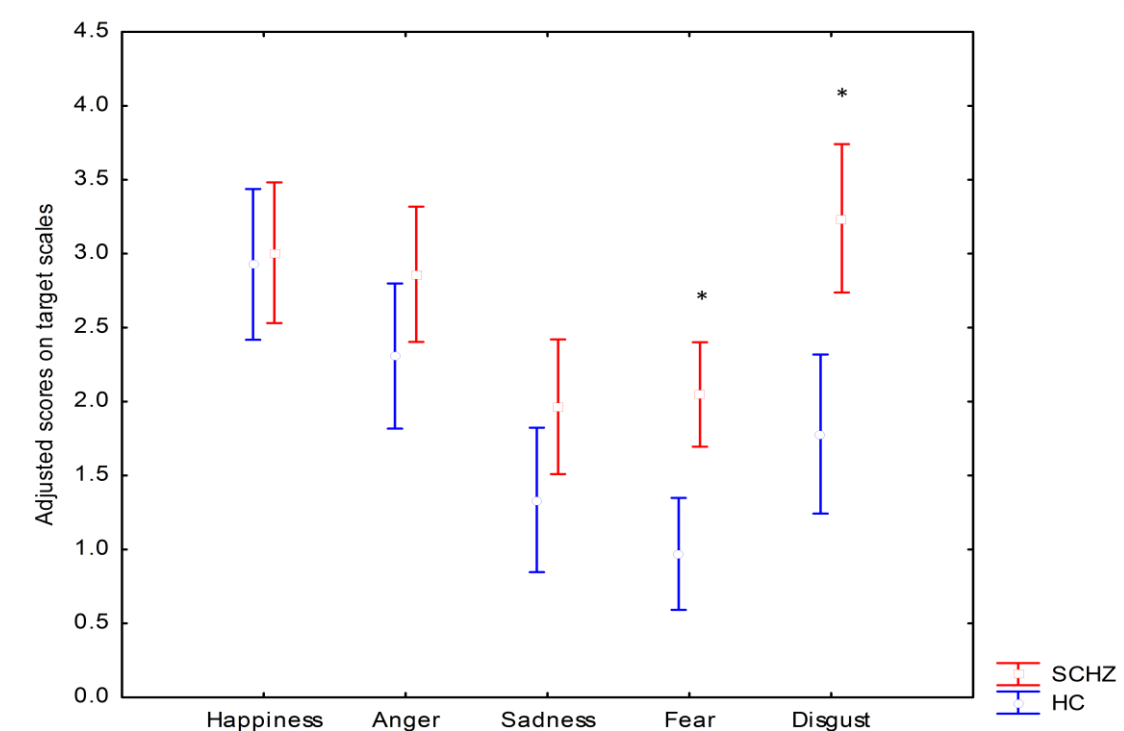


Figure 1. Mean (\pm standard error) adjusted scores on target scales for the five emotional film excerpts. Adjusted scores correspond to the raw scores for the emotional film excerpts minus the raw scores for the neutral film excerpt.). HC = healthy controls; SCHZ = patients with schizophrenia.

* $p < 0.05$.

Mean adjusted ratings of subjective feelings on the nontarget scales after the emotional film excerpts (Fig. 2).

In an exploratory analysis, we added the sex and neuroleptic dosage (CPZ equivalent) variables to all the ANOVAs as between-participants factors. As we failed to find any significant main or interaction effect of sex, we excluded this variable from subsequent analyses.

The significant differences between the two groups' mean adjusted nontarget ratings are shown in Figure 2. Analysis revealed main effects of both emotion, $F(4, 164) = 12.37, p < 0.001$, and group, $F(1, 41) = 6.13, p = 0.02$. There was no Group x Emotion x Scale interaction, $F(4, 164) = 0.68, p = 0.61$. Contrasts revealed that patients with schizophrenia provided higher intensity ratings on the nontarget scales for the film excerpts inducing sadness, $F(1, 41) = 5.41, p = 0.03$, and disgust, $F(1, 41) = 5.23, p = 0.03$.

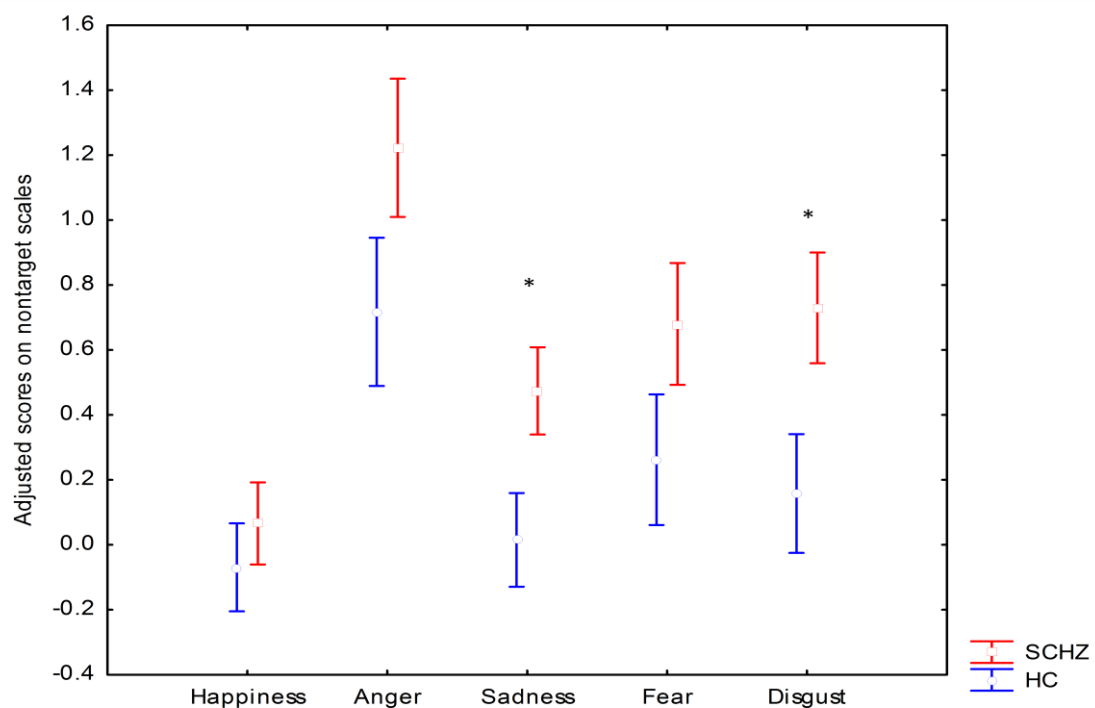


Figure 2. Mean (\pm standard error) adjusted scores on nontarget scales for the five emotional film excerpts. Adjusted scores correspond to the raw scores for the emotional film excerpts minus the raw scores for the neutral film excerpt. HC = healthy controls; SCHZ = patients with schizophrenia.

* $p < 0.05$.

Relationship between mean adjusted target and nontarget ratings of subjective feelings and neuropsychological results (Table 3)

For the patient group, Spearman's rank correlation coefficients showed a significant correlation between mean adjusted target scores and categorical verbal fluency ($r = -0.50, p = 0.02$). There was also a significant correlation between mean adjusted nontarget scores and categorical verbal fluency ($r = -0.66, p = 0.002$). No significant correlation was observed between the mean target or nontarget scores and clinical assessments.

For the HC group, no significant correlation was observed between the mean target or nontarget scores and any of the tests in the neuropsychological battery.

Table 3

Relationship Between Subjective Feelings Rated on Target and Nontarget Scales and Neuropsychological Results in Patients with Schizophrenia and Healthy Control Participants

		Schizophrenia patients Spearman's rho	<i>p</i> value	Healthy controls Spearman's rho	<i>p</i> value
Mean target scale					
Verbal fluency	Categorical (2 min)	-0.50	0.02	0.05	0.84
TMT	A (seconds)	0.02	0.93	-0.09	0.72
	B (seconds)	0.18	0.46	-0.30	0.20
	B-A (seconds)	0.30	0.20	-0.21	0.37
Code (WAIS-III)		-0.08	0.74	0.27	0.26
Mean nontarget scale					
Verbal fluency	Categorical (2 min)	-0.66	0.002	-0.15	0.54
TMT	A (seconds)	0.06	0.80	-0.24	0.30
	B (seconds)	0.05	0.85	-0.17	0.48
	B-A (seconds)	0.16	0.51	0.09	0.71
Code (WAIS-III)		-0.02	0.95	0.17	0.50

Note. TMT = Trail Making Test; MCST = Modified Wisconsin Card Sorting Test; WAIS = Wechsler Adult Intelligence Scale.

Discussion

We explored the impact of cognitive impairments on the subjective feelings elicited by emotional film excerpts in patients with chronic schizophrenia. We hypothesized that patients with schizophrenia report more mixed subjective feelings owing to executive dysfunction. Our main findings were that 1) the fear and disgust film excerpts elicited more intense target feelings in patients with schizophrenia than in HC, 2) compared with HC, patients with schizophrenia gave higher intensity ratings on nontarget scales for sadness and disgust film excerpts, thus displaying mixed subjective feelings, 3) deficits in categorical fluency correlated with intensity ratings on both target and nontarget scales. These results highlight the impact of cognitive deficits on subjective emotional feelings in chronic schizophrenia.

Subjective feelings, one of the components of emotional episodes, were selectively disturbed in chronic schizophrenia. Our findings confirm a number of studies that have reported mixed subjective feelings in patients with schizophrenia (Cohen and Minor, 2010). Several explanations have been put forward for these mixed feelings in schizophrenia (Kring and Elis, 2013). Using cluster analysis, Strauss and Herbener (2011) showed that negative symptoms and poor social functioning have a greater impact on subjective feelings. In our study, the patients with chronic schizophrenia were characterized by greater negative symptoms and cognitive impairments. Negative symptoms could explain the mismatch between the subjective feelings they reported and the nature of the emotional stimuli. A focus on specific negative symptoms might lead to a better understanding of the impact of negative symptoms on subjective feelings.

Our results showed that patients with schizophrenia had impairments in categorical verbal fluency, already described in previous studies (Joyce et al., 1996 ; Henry et Crawford, 2005 ; Ojeda et al., 2010). According to Troyer and colleagues (1997), verbal fluency task engages two main strategies in the task resolution: clustering and switching. Moreover, categorical fluency requires cognitive control abilities in strategies in retrieval of semantic information. Semantic abilities are used in the emergence of subjective feeling (Grandjean et al. 2008). Impairments in verbal fluency could lead difficulties in the report of subjective feeling in accordance with the context. The mixed subjective feeling observed in our patient group could be explained by difficulties in the recruitment of semantic abilities for report subjective feeling induced by emotional stimuli.

In our study, subjective feelings were rated after, rather than during, the emotion-inducing film excerpts, and these subjective feelings therefore had to be maintained in the

absence of emotional stimuli. This requires cognitive abilities such as executive functions and episodic memory. According to Strauss and Gold (2012), the presence of mixed subjective feelings in schizophrenia could be explained by cognitive impairments and a lack of cognitive control. In the present study, we found a relationship between executive function impairments (as measured by verbal fluency and the Stroop test) and intensity of subjective feeling in patients with chronic schizophrenia. The rapid adaptation of behavior to the environment relies on executive functions. Moreover, there is a considerable body of evidence that cognitive functions play a role in emotion regulation (Ochsner et al., 2002 ; Ochsner et Gross, 2005).

Emotion regulation in schizophrenia has attracted increasing attention in recent years (for example, Henry et al., 2007). A recent event-related potential (ERP) study by Strauss and colleagues (2013) highlighted a failure of cognitive control for negative emotional pictures related to late potential positivity ERP index used as a marker of cognitive regulation. In a recent fMRI study, Dyck, Loughead, Gur, Schneider, and Mathiak (2014) induced emotional feelings using either visual only (emotional faces) or audiovisual (emotional faces with classical music excerpt) stimuli. These authors observed increased activity of frontal cortical areas for the audiovisual stimuli, reflecting an increase in higher-order cognitive control. At the behavioral level, the patients with schizophrenia provided the same emotional intensity ratings as HC. These studies highlight the influence of cognitive control on emotional regulation in schizophrenia, providing an explanation for mixed subjective feelings.

This study had several limitations that need to be addressed. First, subjective feeling may have been modulated by neuroleptic and antidepressant medication. However, although all the patients in our study were on neuroleptic medication, we failed to find an impact on cognitive, emotional or physiological activities. Second, our sample was small, but we took care to recruit patients with the same clinical characteristics, in order to construct a homogenous group. Third, we chose a neutral film excerpt to establish an emotional baseline because it engaged the same cognitive resources as the emotional film excerpts. Rotenberg (2007) recommends using multiple baseline periods, but we also carefully controlled for the subjective emotional feelings after the relaxation break that preceded each film excerpt.

A further aspect of our results is the inability of schizophrenia patients to relax. In our study, patients had high levels of anxiety, inducing mixed negative emotional feelings that remained stable throughout the experiment. These high levels of anxiety may have interfered with subjective feelings during the film excerpts. Anxiety disorders are common in

schizophrenia (Achim et al., 2011). Specific relaxation training, such as yoga exercises, has to be used to decrease anxiety in schizophrenia (Duraismamy et al., 2007). In this study, however, we only used an aerobic exercise, and this failed to reduce anxiety and negative feeling.

In conclusion, cognitive impairments in patients with schizophrenia may give rise to mixed subjective feelings in response to emotional stimuli. Poor social and workplace functioning may stem from cognitive impairments that interfere with emotion processing. Negative symptomatology, including cognitive disorders and apathy, should be taken into account in cognitive and emotional remediation. Emotion regulation strategies, such as reappraisal, avoidance and acceptance, could be studied in patients with schizophrenia, in order to understand the role of emotion regulation in the mixed subjective feelings induced by emotional stimuli. These strategies could then be reinforced in patients with schizophrenia to improve their emotion regulation.

Funding

This work was supported by a grant from the Fondation de la Recherche and Fondation Pierre Deniker. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Conflict of interest

All authors report no conflicts of interest.

Acknowledgements

We would like to thank Elizabeth Wiles-Portier for revising the English style.

The study was carried out at the Psychiatry Unit of Guillaume R gnier Hospital (108 avenue du Général Leclerc, 35703 Rennes, France; Prof. Bruno Millet).

References

Achim, A.M., Maziade, M., Raymond, É., Olivier, D., Mérette, C., & Roy, M.-A.,(2011). How prevalent are anxiety disorders in schizophrenia? A meta-analysis and critical review on a significant association. *Schizophrenia bulletin Bulletin*, 37, 811- 821.

Addington, D., Addington, J., Maticka-Tyndale, E., & Joyce, J.,(1992). Reliability and validity of a depression rating scale for schizophrenics. *Schizophrenia research Research*, 6, 201- 208.

American Psychiatric Association,(1994). *DSM-IV: Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 4th edition. Washington, DC: American Psychiatric Press, Washington, DC.

Andreasen, N.C.,(1989). The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS): conceptual Conceptual and theoretical foundations. *The British journal Journal of psychiatryPsychiatry*,.7(SupplementSuppl), 49- 58.

Cardebat, D., Doyon, B., Puel, M., Goulet, P., &Joanette, P.,(1990). Evocation lexicale formelle et sémantique chez des sujets normaux: Performances et dynamiques de production en fonction du sexe, de l'âge et du niveau d'étude. *Acta Neurologica Belgica*,90, 207- 217.

Cohen, A.S., &Minor, K.S.,(2010). Emotional experience in patients with schizophrenia revisited: metaMeta-analysis of laboratory studies. *Schizophrenia bulletin Bulletin*, 36, 143- 150.

Delplanque, S., N'Diaye, K., Scherer, K., &Grandjean, D.,(2007). Spatial frequencies or emotional effects? A systematic measure of spatial frequencies for IAPS pictures by a discrete wavelet analysis. *Journal of neuroscience Neuroscience methods Methods*, 165, 144- 150.

Duraiswamy, G., Thirthalli, J., Nagendra, H., &Gangadhar, B.,(2007). Yoga therapy as an add-on treatment in the management of patients with schizophrenia—a randomized controlled trial. *Acta psychiatrica Psychiatrica Scandinavica*,116, 226- 232.

Dyck, M., Loughhead, J., Gur, R.C., Schneider, F., &Mathiak, K.,(2014). Hyperactivation balances sensory processing deficits during mood induction in schizophrenia. *Social cognitive Cognitive and affective Affective neuroscience Neuroscience*,9, 167- 175.

Fakra, E., Salgado-Pineda, P., Besnier, N., Azorin, J.-M., &Blin, O.,(2009). Risperidone versus haloperidol for facial affect recognition in schizophrenia: findings Findings from a randomised study. *World Journal of Biological Psychiatry*,10, 719- 728.

Grandjean, D., Sander, D., &Scherer, K.R.,(2008). Conscious emotional experience emerges as a function of multilevel, appraisal-driven response synchronization. *Consciousness and cognition Cognition*, 17, 484- 495.

Henry, J.D., Green, M.J., de Lucia, A., Restuccia, C., McDonald, S., &O'Donnell, M.,(2007). Emotion dysregulation in schizophrenia: reduced Reduced amplification of emotional expression is associated with emotional blunting. *Schizophrenia research Research*, 95, 197- 204.

Kay, S.R., Fiszbein, A., &Opler, L.A.,(1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia bulletin Bulletin*, 13, 261- 276.

Kring, A.M., &Elis, O.,(2013). Emotion deficits in people with schizophrenia. *Annual review Review of clinical Clinical psychology Psychology*, 9, 409- 433.

Kring, A.M., &Moran, E.K.,(2008). Emotional response deficits in schizophrenia: insights Insights from affective science. *Schizophrenia bulletin Bulletin*, 34, 819- 834.

Mattis, S.,(1988). Dementia rating scale. Odessa, FL: Psychological Assessment Ressources Inc, Odessa, F.L.

Nelson, H.,(1982). The National Adult Reading Test. Windsor: NFER-Nelson, Windsor (UK).

Ochsner, K.N., Bunge, S.A., Gross, J.J., &Gabrieli, J.D.,(2002). Rethinking feelings: An fMRI study of the cognitive regulation of emotion. *Journal of cognitive Cognitive neuroscience Neuroscience*, 14, 1215- 1229.

Ochsner, K.N., &Gross, J.J.,(2005). The cognitive control of emotion. *Trends in cognitive Cognitive sciences Sciences*, 9, 242- 249.

Oldfield, R.C.,(1971). The assessment and analysis of handedness: the The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*,9, 97- 113.

Penn, D.L., Keefe, R.S., Davis, S.M., Meyer, P.S., Perkins, D.O., Losardo, D., &Lieberman, J.A.,(2009). The effects of antipsychotic medications on emotion perception in patients with chronic schizophrenia in the CATIE trial. *Schizophrenia research Research*, 115, 17- 23.

Philippot, P.,(1993). Inducing and assessing differentiated emotion-feeling states in the laboratory. *Cognition & Emotion*, 7, 171- 193.

Reitan, R.,(1958). Validity of the trail making test as an indication of organic brain damage. *Perceptual and Motor Skills*,8, 271- 276.

Rottenberg, J., Ray, R.D., & Gross, J.J.,(2007). Emotion elicitation using films., in: Coan, J.A. Coan, & J. J. Allen, J.J. (Eds.), *Handbook of emotion elicitation and assessment* (pp. xxx xxx). Oxford: Oxford university Press.

Schaefer, A., Nils, F., Sanchez, X., & Philippot, P.,(2010). Assessing the effectiveness of a large database of emotion-eliciting films: A new tool for emotion researchers. *Cognition and Emotion*,24, 1153- 1172.

Scherer, K.R., Schorr, A.E., & Johnstone, T.E.,(2001). *Appraisal processes in emotion: Theory, methods, research*. New York/Oxford: Oxford University Press.

Sheehan, D.V., Lecrubier, Y., Sheehan, K.H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., Hergueta, T., Baker, R., . . . Dunbar, G.C.,(1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *The Journal of Clinical Psychiatry*,59(Suppl 20), 22- 33;quiz 34- 57.

Spielberger, C.D., Gorsuch, R., & Lushene, R.,(1970). *STAI: Manual for the State-trait Anxiety Inventory*. Palo Alto, CA.: Consulting Psychologists Press.

Strauss, G.P., & Herbener, E.S.,(2011). Patterns of emotional experience in schizophrenia: differences in emotional response to visual stimuli are associated with clinical presentation and functional outcome. *Schizophrenia Research*,128, 117- 123.

Strauss, G.P., Jetha, S.S., Ross, S.A., Duke, L.A., & Allen, D.N.,(2010). Impaired facial affect labeling and discrimination in patients with deficit syndrome schizophrenia. *Schizophrenia Research*,118, 146- 153.

Strauss, G.P., Kappenman, E.S., Culbreth, A.J., Catalano, L.T., Lee, B.G., & Gold, J.M.,(2013). Emotion regulation abnormalities in schizophrenia: cognitive change strategies fail to decrease the neural response to unpleasant stimuli. *Schizophrenia Bulletin*,39, 872- 883.

Stroop, J.,(1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*,18, 643- 662.

Troyer, A.K., Moscovitch, M., and Winocur, G. (1997). Clustering and switching as two components of verbal fluency: evidence from younger and older healthy adults. *Neuropsychology* 11, 138.

Ursu, S., Kring, A.M., Gard, M.G., Minzenberg, M.J., Yoon, J.H., Ragland, J.D., Solomon, M., . . . Carter, C.S.,(2011). Prefrontal cortical deficits and impaired cognition-emotion interactions in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*,168, 276- 285.

Wechsler, D.,(1997). Wechsler Adult Intelligence Scale-Third Edition. San Antonio, TX: The Psychological Corporation, San Antonio.

Westermann, R., Spies, K., Stahl, G., &Hesse, F.W.,(1996). Relative effectiveness and validity of mood induction procedures: A meta-analysis. *European Journal of Social Psychology*,26, 557- 580..

Etude 3 : Impact de l'apathie sur l'activité électrodermale tonique induite par les émotions positives.

Résumé détaillé

Introduction

Les troubles schizophréniques ont une présentation très hétérogène. On retrouve au sein de cette entité pathologique, un ensemble de patients présentant une symptomatologie déficitaire décrite récemment dans un modèle bi-factoriel. Le premier facteur concerne la diminution de la motivation et du ressenti de plaisir alors que le deuxième facteur se caractérise par la diminution de la communication et des comportements verbaux et non verbaux.

L'apathie se définit par une baisse de la motivation dans les différentes composantes motrices, cognitives et émotionnelles des comportements dirigés vers un but. Un modèle récent a étudié les interactions entre les troubles de la motivation et les difficultés à ressentir les émotions positives dans les troubles schizophréniques (Voir le modèle de Kring et Barch, 2014). Selon ce modèle, les patients atteints de schizophrénie auraient des difficultés à mobiliser leurs ressources cognitives et émotionnelles pour ressentir une émotion de plaisir anticipée ou prévue.

L'activité électrodermale est un indice physiologique pouvant être relié au sentiment subjectif des émotions. Elle se décompose en activité tonique (la mobilisation des ressources globales de l'organisme) et phasique (réponses brève à un changement de l'environnement). Plusieurs travaux ont montré une atteinte de l'activité tonique dans la schizophrénie alors que l'activité phasique serait préservée en réponse à des stimuli émotionnels.

Objectif et hypothèse

L'objectif de cette étude était d'utiliser l'activité électrodermale comme indicateur de la réponse tonique et phasique à des stimuli émotionnels dans un groupe de patients atteints de

schizophrénie et présentant une apathie, un autre groupe de patients sans apathie et un groupe de volontaires sains.

Nous avons posé l'hypothèse que les patients atteints de schizophrénie avec apathie présentaient une activité tonique diminuée en réponse à des films induisant des émotions positives. De plus, nous avons postulé que le niveau d'apathie recueilli auprès de notre population de patients était corrélé à l'activité tonique en réponse à des extraits de films positifs.

Méthode

Deux groupes de 20 patients (atteints de schizophrénie avec apathie et sans apathie) et 20 volontaires sains appariés en âge, sexe, niveau socio-culturel et latéralité manuelle ont pris part à cette étude. La symptomatologie psychiatrique, le niveau d'apathie et les fonctions cognitives ont été évalués pour tous les participants à l'étude.

Nous avons utilisé la batterie d'extraits de six films utilisée dans l'étude 2 pour induire des émotions cibles positives (joie) et négatives (peur, colère, dégoût, tristesse). Pendant que les participants regardaient les extraits de films, nous avons recueilli l'activité électrodermale. Chaque extrait de films était précédé d'une période de relaxation permettant aux participants de revenir à un état neutre émotionnellement.

A la fin de chaque session de relaxation et de chaque extrait de film, les patients devaient remplir une échelle permettant de recueillir le sentiment subjectif émotionnel subjectif.

Résultats

Conformément à nos hypothèses, les patients atteints de schizophrénie et présentant une apathie avaient moins d'activité tonique lors de l'induction d'une émotion positive par rapport aux patients sans apathie. Dans le groupe des patients présentant un trouble schizophrénique, le niveau d'apathie était corrélé positivement avec l'activité tonique relevée lors de l'induction d'une émotion positive. Enfin, nous n'avons pas mis en évidence de différence pour l'activité phasique entre les trois groupes de participants.

Discussion

Cette étude a mis en évidence l'impact de l'apathie sur l'activité physiologique induite par les émotions positives dans la schizophrénie stabilisée. En relation avec les plus récents modèles de la symptomatologie négative dans les troubles schizophréniques, cette étude suggère que la mobilisation des ressources physiologiques, cognitives et émotionnelles dans l'anticipation des émotions positives serait perturbée dans la schizophrénie. Une meilleure compréhension des liens qui unissent troubles de la motivation, diminution de la capacité à ressentir des émotions positives et perturbation des capacités cognitives peut amener une meilleure prise en charge des patients atteints de schizophrénie stabilisée.

Apathy in schizophrenia blunts emotion induced arousal.

G. Robert *, T. Dondaine *, N. Hervé, F. Le Jeune, P. Sauleau, S. Drapier., M. Vérin, B. Millet, D. Drapier

* : The authors contributed equally to this work

Word count : 2991

Abstract word count : 225

Abstract

Within the heterogeneity of schizophrenia, apathy is isolated as an independent cluster of negative symptoms associated with poor disorder outcomes. Previous studies attempt to identify emotional deficit in schizophrenia with negative symptoms have yielded to mixed results and apathy has never been studied. We propose to remedy this shortcoming using a validated battery of movie excerpt to induce positive and negative emotions in a group of schizophrenic patients with (n=20), without (n=20) and matched controls (n=20). Emotions were assessed using an innovative technique to disentangle tonic from phasic activity on skin conductance reactivity recordings and subjective feelings were assessed with a standardized visual analog scale. In line with our predictions, patients with apathy showed reduced tonic activity during positive emotion induction compared to patients without apathy. When compared to controls, patients with apathy showed reduced tonic activity across emotions compared to patients without apathy and controls. Additional analyses showed that quantitative measure of apathy with the apathy evaluation scale was the only significant factor explaining 24% of the variance of the tonic activity during positive emotion induction, controlling for confounding factors. Furthermore, the two schizophrenic groups were distinguished based on their positive and negative subjective feelings. Together, these results suggest that apathy in schizophrenia impairs tonic activity during positive emotions and therapeutics aiming at enhancing positive emotion may be a lead to alleviate apathy in schizophrenia.

Key-words: schizophrenia, apathy, positive emotion, tonic activity, cognitive impairment.

Introduction

Negative symptoms are heterogeneous and cluster onto two independent factors in schizophrenia (Blanchard and Cohen, 2006) and deficit schizophrenia (Kimhy et al., 2006; Strauss et al., 2013), namely the "apathy/anhedonia" factor and the "diminished expression" factor (Kirkpatrick, 2014). Apathy has accounted for the largest part of poor daily life functioning and global outcome, independently from cognitive impairments (Konstantakopoulos et al., 2011) and the "diminished expression" factor (Strauss et al., 2013).

Apathy is defined as a lack of motivation expressed as reduced cognitive, behavioral and emotional component of goal-directed behaviors in daily life (Marin, 1991; Mulin et al., 2011). It has been associated with poor outcomes across a wide range of neuropsychiatric disorders (van Reekum et al., 2005). According to recent models, motivation is essential to emotion processing and positive emotions of goal-directed behaviors relate to the anticipation ("wanting") and the reception ("liking") of a reward (Kring et Elis, 2013 ; Kring et Barch, 2014),. A recent model by Kring and Bach (2014) described an interaction between motivation and pleasure in schizophrenia and highlighted the deficits in behavioral and brain responses related with the anticipation of pleasure experiences and generation of value and effort of goal-directed behavior. Within this framework, apathy could explain breakdown in interaction between generation and anticipation of goals, value and effort in schizophrenia. Reduced responses in the ventral striatum to anticipation of reward was associated with negative symptom severity in schizophrenia (Dowd and Bach; Waltz et al., 2010). Impairments in effort computation was showed in schizophrenia and was related to a reduced of orbitofrontal cortex activity (see Kring and Bach, 2014 for review).

Electrodermal activity (EDA) is usually divided into two main components: tonic activity and phasic activity (Boucsein, 2012). Tonic activity includes slow changes in the overall activity of the apocrine sweat glands, with a basal level and slow fluctuations related to vigilance. Moreover, tonic activity increases during the anticipation of a reward related choice in both humans and primates (Amiez et al., 2003; Bechara et al., 1996). Conversely, phasic activity corresponds to short and discrete fluctuations in electrodermal activity that reflect phasic responses induced by environmental events or cognitive activities (Boucsein, 2012). Emotion and reward processing structures influence the arousal autonomic system (Benarroch, 1993; de Lecea et al., 2012; Thayer and Lane, 2009, Kreibig, 2012) via the ventral tegmental area (VTA) (Kirouac and Pittman, 2000), the pedunculopontine tegmental nucleus (PPTN) (Martinez-Gonzalez et al., 2011), and the dorsal raphe nucleus (DRN)

(Conrad et al., 1974). Indeed, PPTN and DRN tonic activities encode for success (Kobayashi et al., 2002; Nakamura et al., 2008), reward sizes (Bromberg-Martin et al., 2010; Okada et al., 2009), motivation (Okada et al., 2009) and reward prediction (Okada and Kobayashi, 2013) during rewarding trials. Midbrain monoamines nucleus tonic activity are modulated by limbic process and, in turn, influence ANS arousal (de Lecea et al., 2012). Where as it is possible to temporally separate tonic (related to wanting anticipation) from phasic (related to liking; reception) activity during a rewarding task, it remains challenging to extract tonic activity from EDA recordings during discrete emotion elicitation. This is now achievable by applying the continuous decomposition analysis (CDA) to the EDA recordings (Benedek and Kaernbach, 2010).

Together, we predict 1) a reduced tonic activity during positive induction in patients with apathy opposed to patients without apathy. We further predict that apathy 2) is a major contributor to tonic EDA variance and 3) might influence schizophrenics tonic activity compared to controls. Alternatively, we predict that 4) phasic activity is unrelated to apathy in schizophrenia. To test these hypotheses, we induced discrete positive and negative emotions with a validated battery of movie excerpts (Vicente et al., 2009, 2011) and extracted tonic activity from EDA recordings, using CDA within comparable groups of schizophrenic patients with and without apathy, and a control group.

As a secondary hypothesis and in line with our predictions, we predict 5) reduced positive emotional experience in patients with apathy compared to patients without apathy and controls.

Method

Participants

Twenty chronic, outpatients, stable (less than 3 positive items score 4 or above on the PANSS (Guelfi, 1997) and no medication changes within the last two months), native French speakers, schizophrenia patients with apathy (Scz-A) and 20 patients without apathy (Scz-NA) were recruited from the University Hospital of Rennes (France). Schizophrenia was diagnosed according to the French version of the Mini International Neuropsychiatric Inventory (Sheehan et al., 1998) based on the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition criteria (DSM-IV-RT, 2004). Exclusion criteria included: psychotic depression, severe extra-pyramidal symptoms and low order visual and auditive impairments

(Agniel, 1992; Archer et al., 1992; Benton et al., 1978). All patients were medicated at the time of testing. Twenty healthy controls (HC) received 50 euros for their participation.

Study exclusion criteria for all participants were neurological and systemic illness, head injury, significant impaired vision and auditory acuity and mental retardation (score under 120 at the Mattis dementia rating scale (MDRS); Mattis, 1988) and any mental disorder according to the MINI for the HC group.

Medications are displayed in Table 1. Written informed consent is obtained from each participant and the study meets the ethical standards in accordance with the Declaration of Helsinki. The study was approved by the local Ethics Committee (CPP Ouest II- Angers Number: 2012/16).

	Scz-A (n (%))	Scz-NA (n (%))
Olanzapine	7 (35%)	5 (25%)
Olanzapine depot	0 (0%)	1 (5%)
Risperidone	2 (10%)	4 (20%)
Risperidone depot	1 (5%)	3 (15%)
Palmitate de Paliperidone depot	0 (0%)	1 (5%)
Clozapine	8 (40%)	3 (15%)
Aripiprazole	5 (20%)	5 (20%)
Pimozine	0 (0%)	1 (5%)
Cyamemazine	3 (15%)	1 (5%)
Loxapine	2 (10%)	1 (5%)
Adjunctive therapy	9 (45%)	2 (5%)

Table 1 – Antipsychotic medications for each group. Number of patients taking each medication. Adjunctive therapy were made of escitalopram (Scz-A : 20%, Scz-NA : 5%), alprazolam (Scz-A : 20%, Scz-NA : 0%), lithium (Scz-A : 5%, Scz-NA : 0%), venlafaxine (Scz-A : 0%, Scz-NA : 5%).

Psychopathology and Neuropsychological assessment

Clinical diagnostic criteria and the apathy evaluation scale (AES) were used to build the two groups and quantitatively measure apathy. Both are validated in schizophrenia (Marin et al., 1991; Mulin et al., 2011). The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) (Kay et al., 1987) assessed the stability and the severity of the disorder. Global negative symptoms were assessed with the Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS) (Andreasen, 1989). The Calgary Depression Scale (CDS) for Schizophrenia (Addington et al., 1992)

assessed depressive symptoms in schizophrenia. The Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS) assessed extra-pyramidal symptoms (Munetz and Benjamin, 1988).

Executive functions battery included: phonemic and semantic fluency (Cardebat et al., 1990), a version of the Stroop Test (Stroop, 1935), the Trail Making Test (TMT) (Reitan, 1955), the Nelson's modified version of the Wisconsin Card Sorting tests (MCST) (Nelson, 1976), the Wechsler Digit Span Task (Wechsler, 1997) and the Digit Symbol Coding subtest of Wechsler Adult Intelligence Scale III (Wechsler, 1997).

Emotion elicitation procedure

Emotion elicitation using film excerpts is an effective, most powerful and ecologically valid method for eliciting intense and specific target emotions (Gross and Levenson, 1995; Philippot, 1993; Rottenberg et al., 2007; Westermann et al., 1996). We used a battery of five film excerpts, selected from a larger validated battery (<http://nemo.psp.ucl.ac.be/emotion/FilmStimuli/>) on the basis of their degree to which each film excerpt is more likely to primarily induce a specific subjective feeling, to elicit "happiness", "anger", "fear", "sadness" and "disgust". All excerpts were in French, lasted between 1 to 4 min and were displayed on a 22" color screen. Excerpts presentation order was randomly assigned to each of the participants. Before each excerpt, participants went through a relaxation procedure for about 3 min in order to relax and "wash-out" all previous emotions. The procedure has been previously used in our group (Vicente et al., 2009, 2011).

Subjective feeling assessment

After each relaxation/presentation, participants reported the intensity of their feelings on the Differential Emotions Scale (Philippot, 1993) consisting of 10 visual analog scales : (1) interested, concentrated, alert; (2) joyful, happy, amused; (3) sad, downhearted, blue; (4) angry, irritated, mad; (5) fearful, scared, afraid; (6) anxious, tense, nervous; (7) disgusted, turned off, repulsed; (8) disdainful, scorn-full, contemptuous; (9) surprised, amazed, astonished; (10) warmhearted, gleeful, elated. Scores on the scale could vary between 0 (no emotional feeling at all) and 6.5 (very intense emotional feeling).

Measures of EDA

EDA was acquired following the recommendations of society for psychophysiological research (2012) using an isolated amplifier (ML116 GSR Amp; ADInstruments, Sydney, Australia) connected to a PowerLab/4SP system (ADInstruments, Sydney, Australia) with a constant-voltage excitation (22 mVrms at 75 Hz). The signal was recorded continuously using Labchart v7.4.1 software (ADInstruments, Sydney, Australia) at a sampling rate of 10 Hz. Two surface electrodes were placed on the pad of the left forefinger and middle finger without isotonic paste to preserve the natural condition of the skin. Recording artifacts were identified and were either corrected by intrapolation or removed manually when they were non-emotional process.

Extracting the tonic and phasic activities from the EDA recordings

Analysis were performed on the last sixty seconds of each relaxing break and film excerpts because the film excerpts had not the same duration and there were movement artifacts at the beginning of recording. We ran the continuous decomposition analysis method described by Benedek and Kaernbach (2010) on the Ledalab software (<http://www.ledalab.de/>; version 3.4.3) running on Matlab 7.7 to dissociate the phasic and tonic components of the EDA. We calculated the sum of the amplitudes of the skin conductance reaction (SCR) as an indicator of phasic activity of EDA. The minimum amplitude criterion for an SCR was 0.05 μ S. We used the Ledalab software (<http://www.ledalab.de/>; version 3.4.3) running on Matlab 7.7.

Variables computing

Emotional subjective feeling and EDA recordings variables obtained after the relaxation period were considered as the "baseline" to compute emotion elicitation (Vicente et al., 2009, 2011).

EDA recordings

In order to account for the skewed distributions of the EDA measurements, all phasic and tonic measures for each emotion and relaxation periods were standardized using the formula $y = \log(1 + x)$ to perform parametric tests (Venables & Christies, 1980). Positive emotion was assigned to tonic and phasic measurements during "Joy" induction and Negative emotion was assigned to the mean of tonic and phasic measurements of "Sadness", "Fear", "Anger" and "Disgust".

Target and non-target subjective feelings (Vicente et al., 2009).

We first computed the emotion induction effect with the difference between rating on an item and the rating on the same item after the relaxing period. Then, we computed the mean ratings of target(s) and non-targets adjectives for each film. Positive items (“joyful” and “warmhearted”) were considered as target items for the “Joy” induction. Negative target items were the ones which best described the discrete emotion induced (eg " disgusted, turned off, repulsed" was the target item for the "disgust" induction). Finally, we computed the target – non target difference for both positive and negative emotions.

Statistical analysis

Sociodemographic, psychiatric and neuropsychological data were compared using independent t-tests (2 groups) and one-way ANOVA (3 groups).

Tonic, phasic and subjective feelings values were treated with repeated measure ANOVAs (RM-ANOVA) with one within subject factor (positive and negative emotions) and one between subject factor (groups : SCZ-A and SCZ-NA). Post-hoc Dunnett t-test were subsequently performed when significant one way ANOVA or RM-ANOVA main effects were found.

Multiple linear regression was performed to account for confounding factors and identify strongest predictors.

Effectiveness of the movie excerpts battery in this population was tested using RM-ANOVA with a two factor within subjects (target and non-target items) and one between subject factor (groups: Scz-A, Scz-NA and HC) for each discrete emotions induced. Statistics were performed using SPSS software.

Results

Table 2 displays the clinical, psychopathological, neuropsychological measures and target/non-target ratings for positive and negative films excerpts for each group. Mean, standard deviation and range of tonic and phasic activities, target and non-target ratings for each group are displayed in Table 3.

Table 2 – Mean, standard deviation and range of socio-demographical, psychopathological and neuropsychological measures for each group.
Significant one-way ANOVA were followed by Post-Hoc Dunnett tests

: significant Post-Hoc Dunnett test between the Scz-A and HC groups

* : significant Post-Hoc Dunnett test between the Scz-A and Scz-NA groups

§ : significant Post-Hoc Dunnett test between the Scz-NA and HC groups

Bold are results from independent sample t-test resulting from the comparison of the two groups of schizophrenic patients. Groups were comparable for gender, age, education level and handedness.

	Healthy Controls (n = 20)	Schizophrenia with apathy (n = 20 ; SCZ- A)	Schizophrenia without apathy (n= 20 ; SCZ- NA)	F / T Value	P value
Age	35.5 (7.6) [22.8 – 51.1]	33.4 (9) [19.9 – 51.3]	33.8 (7.3) [22.4 – 50.4]	0.4	0.7
Socio-educational level	13.3 (1.9) [11 – 17]	11.9 (2.1) [9 – 17]	13.2 (2.6) [9 – 20]	2.4	0.1
Handeness	3 left hand (27.3%)	5 left hand (45.5%)	3 left hand (27.3%)	0.9 0.6	0.6 0.4
Gender	6 women (35.3%)	5 women (29.4%)	6 women (35.3%)	0.2 0.1	0.9 0.7
Equivalent CPZ	-	729.6 (451.1) [199 – 2200]	528.3 (412.2) [50 – 1600]	1.4	0.2
Disease duration	-	11.6 (5.9) [1-23]	10.5 (6.9) [2-30]	0.6	0.6
CDS	-	3.15 (2.4) [0-9]	2.2 (1.7) [0-5]	1.4	0.2
AIMS	-	0.2 (0.5) [0-2]	0.6 (0.9) [0 – 3]	- 1.6	0.1
AES	-	50 (5.4) [42 – 64]	32.6 (4.3) [26- 40]	11.3	< 0.001
SANS	-	63.9 (16.7) [38 – 99]	28.4 (11.2) [10 – 43]	7.9	< 0.001
PANSS T	-	73.7 (12.2) [56 – 99]	54.6 (14.8) [36 – 102]	4.4	< 0.001
PANSS P	-	10.1 (1.8) [7 - 14]	10.5 (4.1) [7 - 21]	- 0.4	0.7
PANSS N	-	29.1 (6.2) [21 - 43]	16.9 (4.6) [9 – 28]	7.1	< 0.001
PANSS G	-	34.5 (6.2)	27.2 (7.5)	3.4	< 0.001
Indirect Span	4.5 (1.4) [3 – 7]	4 (1.2) [2 – 7]	4.6 (1.2) [3 – 7]	1.2	0.3
Direct Span	5.75 (0.97) [4 – 8]	5.7 (1.3) [4 – 9]	6.1 (1) [4 – 8]	1.09	0.3
Lexical Fluency	20.8 (7.1) [7 – 33]	17.1 (6.3) [7 – 32]	20.6 (6.7) [12 – 38]	1.9	0.2
Categorical Fluency	31.1 (7.6) [11 – 44]	21.1 (8.7) [4 – 47]	28.2 (7.6) [15 – 41]	8.5	< 0.001 #, *
Stroop Interference score	4.3 (7.6) [-9.6 – 20]	- 2.1 (9.1) [-17 – 19.2]	1.8 (7.8) [-13.5 – 22.7]	3.1	0.05 #
TMT B – A	34.1 (14.7) [13 – 72]	78.6 (57) [20 – 230]	40.1 (23.3) [13 – 106]	8.7	< 0.001 #, *
MCST – Time	153.2 (32.8) [100 – 234]	243.9 (162) [103 – 700]	213.9 (83.9) [103 – 437]	3.2	0.05 #
MCST - Categories	6 (0) [6 – 6]	5.8 (0.5) [4 – 6]	5.9 (0.1) [5.5 – 6]5	3.1	0.07

MCST – Errors	1.5 (1.8) [0 – 6]	3.1 (3.6) [0 – 15]	2.55 (2.8) [0 – 11]	1.6	0.2
MCST – Perseverative errors	0.1 (0.3) [0 – 1]	0.6 (1) [0 – 3]	0.6 (1.5) [0 – 6]	1.7	0.2
Code - WAIS	72.1 (17.7) [45 – 105]	49.3 (12.8) [29 – 69]	56.7 (13.5) [35 – 89]	12	< 0.001 #,§

Table 3 – Mean, standard deviation and range for positive and negative values for tonic and phasic activity in each group. These values are the difference between the activity during the movie excerpt and the preceding relaxation period such as positive emotions tonic activity = tonic activity during the movie " Joy " - tonic activity during the relaxing period preceding the movie " Joy ". Negative emotions values are the mean of each value for " Fear ", " Anger ", " Sadness " and " Disgust ".

	Scz-A (n = 20)	Scz-NA (n= 20)	HC (n = 20)
Positive emotions Tonic activity	0.02 (0.06) [- 0.07 – 0.16]	0.12 (0.13) [-0.13 – 0.35]	0.09 (0.15) [- 0.08 – 0.62]
Negative emotions Tonic activity	- 0.02 (0.08) [-0.2 – 0.1]	0.01 (0.09) [-0.16 – 0.21]	0.03 (0.13) [- 0.15 – 0.4]
Positive emotions Phasic activity	0.09 (0.33) [-0.5 – 0.97]	0.38 (0.43) [-0.46 – 1.14]	0.34 (0.35) [- 0.34 – 1.05]
Negative emotions Phasic activity	0.02 (0.24) [- 0.27 – 0.82]	0.09 (0.28) [- 0.5 – 0.62]	0.03 (0.32) [- 0.79 – 0.52]
Positive Target ratings	1.6 (1.5) [-0.4 – 3.9]	2.2 (1.7) [-0.1 – 5.6]	1.9 (1.4) [-0.1 – 5.3]
Positive non Target ratings	0.05 (0.4) [-0.7 – 1.1]	-0.03 (0.5) [-1.4 – 0.7]	0.1 (0.2) [-0.2 – 0.9]
Negative Target ratings	1.8 (1.4) [-0.7 – 4.4]	1.3 (1.3) [-0.3 – 4.7]	1.7 (1.1) [0 – 3.5]
Negative non target ratings	0.3 (0.4) [-0.5 – 1.2]	0.4 (0.5) [-0.4 – 2]	0.3 (0.4) [-0.4 – 1]

Effectiveness of the battery in this population.

The RM-ANOVA revealed significant effect of target items ($p < 0.001$ for all emotions induced) but failed to find any group ($p > 0.1$ for all emotions induced) or group x target effect ($p > 0.1$ for all emotions induced).

Schizophrenic patients with apathy compared to schizophrenic without apathy

SCR recordings

Tonic activity

The RM-ANOVA revealed significant effect of emotion ($F = 14.6$, $p < 0.001$), group ($F = 9.2$, $p = 0.004$) and interaction emotion x group ($F = 4.2$, $p = 0.047$). Post-hoc Dunnett tests found significant difference between the two groups for positive emotions ($t = -3.34$, $p = 0.002$) and no significant difference for negative emotions ($t = -0.97$, $p = 0.34$). Figure 1 display the results from the RM-ANOVA.

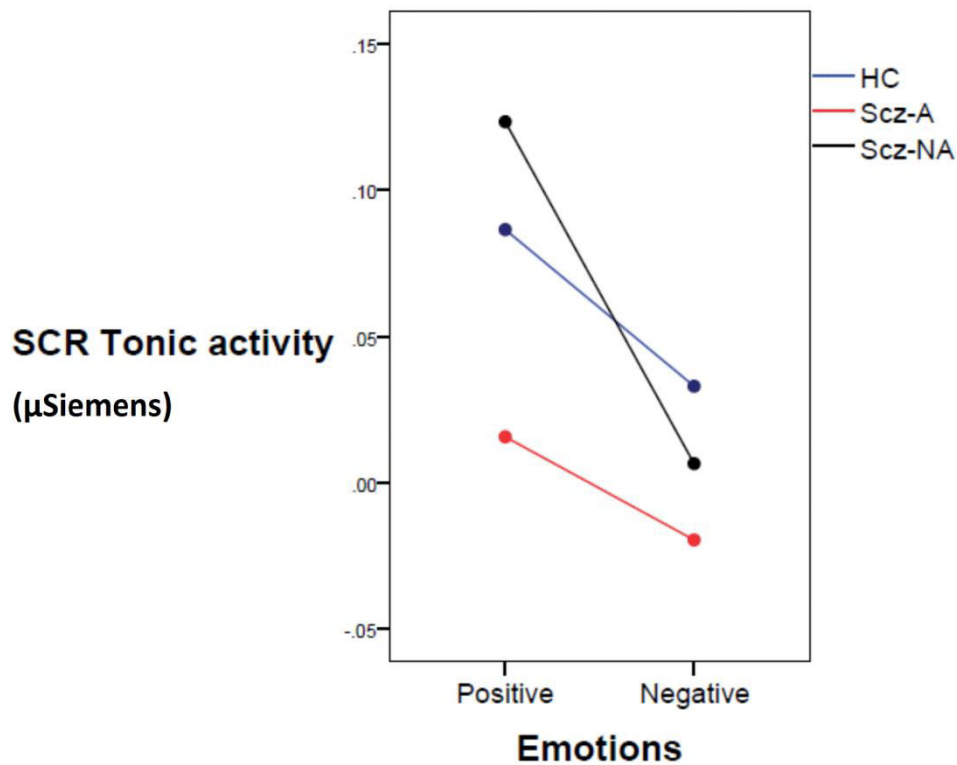


Figure 1 : Tonic activity in HC, Scz-A and Scz-NA for positive and negative emotions.

Phasic activity

The RM-ANOVA revealed significant effect of emotion ($F = 7.2$, $p = 0.01$), group ($F = 5.1$, $p = 0.03$) but failed to find a significant interaction emotion x group ($F = 2.6$, $p = 0.11$).

Subjective feelings

The RM-ANOVA revealed significant significant effect of emotion ($F = 5.5$, $p = 0.02$), no effect of group ($F = 0.06$, $p = 0.8$) but significant interaction group x emotion ($F = 4.2$, $p = 0.048$). Figure 2 displays the result from the RM-ANOVA.

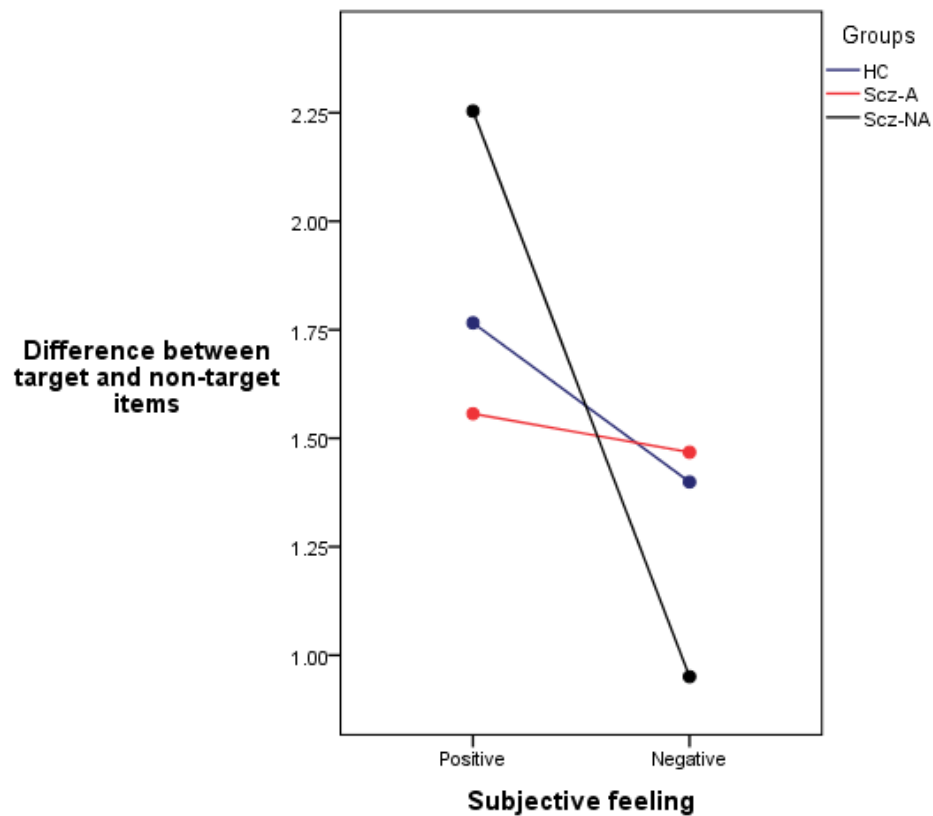


Figure 2: Difference between target and non-target ratings in Scz-A, Scz-NA and HC for positive and negative emotions

Schizophrenic patients groups compared to HC group

SCR recordings

Tonic activity

We found a significant effect of emotion ($F = 16.6$, $p < 0.001$), group ($F = 3.3$, $p = 0.04$) but no significant effect of group x emotion ($F = 2.2$, $p = 0.12$). The post-hoc Dunnett

tests showed significant difference between the Scz-A and the Scz-NA ($p = 0.038$) and the HC ($p = 0.045$) and no significant results between the Scz-NA and the HC groups ($p = 0.97$).

Phasic activity

We found a significant effect of emotion ($F = 16.6$, $p < 0.001$) but no effect of group ($F = 2.5$, $p = 0.09$) and no effect of group x emotion ($F = 2.3$, $p = 0.11$).

Subjective feelings

The RM-ANOVA revealed a significant effect of emotions ($F = 6.4$, $p = 0.01$) but failed to find a significant effect of group ($F = 0.4$, $p = 0.9$) or group x emotion interaction ($F = 2.5$, $p = 0.9$).

Complementary analysis

Since general disease severity, negative symptoms, medications and executive dysfunctions can confound the relation between apathy and emotions SCR in schizophrenia, we conducted a multiple linear regression with the tonic activity during positive emotion induction as the dependent variable and AES, CPZ, WAIS code, TMT B-A, categorical fluency, the SANS and the PANSS scores within the total sample of schizophrenic patients. Results found that the overall model was significant ($p = 0.028$) with 36.6% of the variance explained. The AES score was the only significant predictor ($p = 0.02$) with 24% of the variance explained. Figure 3 displays the scatterplot between the AES score and tonic activity during positive emotions.

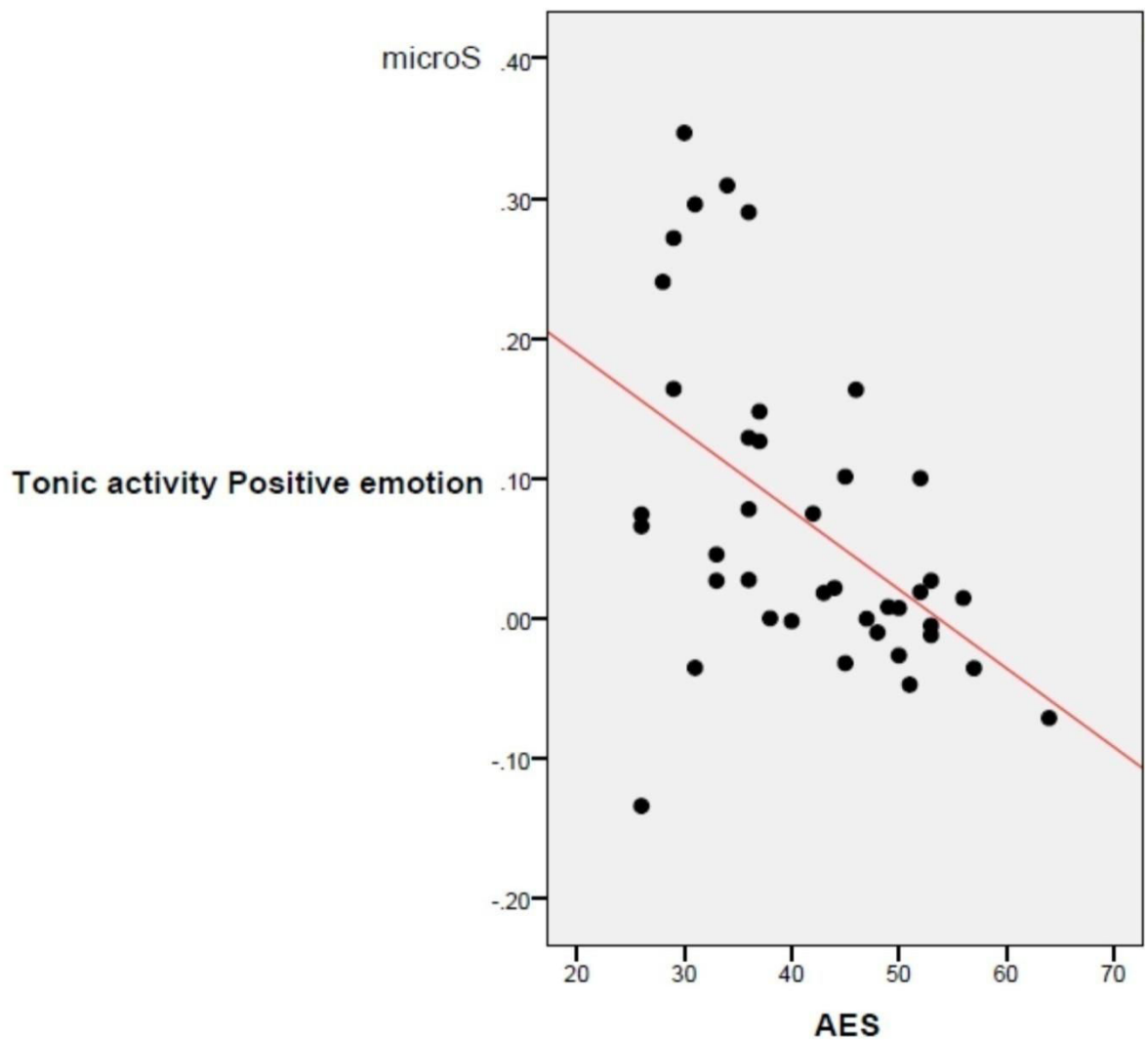


Figure 3: correlation between Apathy Evaluation Scale score and Tonic activity for positive emotional induction in schizophrenia patients.

Discussion

Using an innovative method to extract tonic and phasic activity from SCR recordings, we found that patients with schizophrenia with apathy have blunted tonic activity during positive emotion compared to patients without apathy and blunted tonic activity across emotions compared to patients without apathy and controls. Quantitative apathy was the only significant predictor of tonic activity across patients with schizophrenia and accounted for 24% of the variance. Moreover, subjective feelings on positive and negative feelings differed between the two groups of patients.

Moreover, it has been suggested that patients with schizophrenia have impaired ability to anticipate pleasure (Gard et al., 2007) and deficit in imagining pleasurable events have been related to apathy in schizophrenia (Raffard et al., 2013). More specifically, apathy scores were negatively correlated with ventral striatal activity during the anticipation phase of a reward task (Simon et al., 2010). Apathy has also been associated with emotional deficits in Parkinson's Disease (Martínez-Corral et al., 2010; Robert et al., 2014) and traumatic brain injury (Njombo et al., 2012). Finally, theoretical model of emotions impairments in schizophrenia suggest apathy is associated with blunted experience which consist with our results (Cohen et al., 2010).

The Scz-A group showed selective executive impairments compared to HC and Scz-NA groups regarding the initiation (categorical fluency) and mental flexibility as well as additional inhibition and strategy switching impairments compared to the Scz-NA group. Attention was impaired in both patients groups. These results are in line with previous association between apathy and impaired executive functions in chronic schizophrenia (Roth et al., 2004) and partially within a large sample of first episode psychosis, although the latter study did not find correlations between apathy and inhibition and strategy switching (Faerden et al., 2009).

Taken together, it seems that apathy is related to specific but independent emotional and cognitive patterns in schizophrenia. It consists with the clustering of negative symptoms around the “avolition/apathy” and “diminished expression” factors within schizophrenia and within deficit schizophrenia (Blanchard and Cohen, 2006; Kirkpatrick, 2014). The distinction used here may partly explain our discrepant results with previous studies which did not find different subjective feelings in subgroups of deficit and non-deficit schizophrenia using emotion induction with movie extracts (Earnst and Kring, 1999).

Tonic, phasic EDAs and subjective feelings consist with increased positive emotions within the scz-NA group compared to controls. Although not significant in this sample, we observed a consistent increased positive tonic, phasic and subjective feeling within the Scz-NA group compared to controls. This can be discussed regarding previous literature which found both increased (Kring and Neale, 1996) and decreased (Park and Kim, 2011) emotion induced SCR in schizophrenia. However, clinical sample descriptions in both studies were too scarce to suggest that this may account for these discrepancies. However, our results support the model where apathy and ambivalence can yield to different abnormality patterns (Cohen

et al., 2010) and suggest that apathy should be taken into account in future studies on emotional experience in schizophrenia.

One limitation is that patients were taking medications with anticholinergic properties that may affect the SCR recordings. Indeed, our ethical committee did not agree to proceed a wash-out period like previous study (Kring and Neale, 1996). In addition to the comparability of the two patients groups, we included the CPZ measure in the linear regression and it was the less significantly associated with tonic activity during positive emotions (6.5% of the variance explained, $p = 0.8$). Another limit is the moderate sample sizes that may have accounted for lack of significant results on subjective feelings measures. However, since it is the first study developed to assess emotional impairment in schizophrenics with apathy, we had no clue about the effect size of the study. Sample sizes estimation were based on our previous experience in PD and previous literature on the topic.

With these limitations in mind, our results provide new insights in emotional component of apathy in schizophrenia with two comparable groups, robust and validated emotion induction technique and innovative segregation of tonic/phasic SCR recordings. Together with specific cognitive deficits associated with apathy in chronic schizophrenia, it adds arguments toward an independent cluster of negative symptoms associated with poor disease outcome. Thus, therapeutics that enhance positive emotions anticipation might offer new strategies for apathy in schizophrenia.

References

- Addington, D., Addington, J., Maticka-Tyndale, E., and Joyce, J. (1992). Reliability and validity of a depression rating scale for schizophrenics. *Schizophr. Res.* 6, 201–208.
- Agniel, A. (1992). *Protocole Montréal-Toulouse: Évaluation des gnoses visuelles et auditives* (L'Ortho éd.).
- Amiez, C., Procyk, E., Honoré, J., Sequeira, H., and Joseph, J.-P. (2003). Reward anticipation, cognition, and electrodermal activity in the conditioned monkey. *Exp. Brain Res.* 149, 267–275.
- Andreasen, N.C. (1989). The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS): conceptual and theoretical foundations. *Br. J. Psychiatry. Suppl.* 49–58.
- Archer, J., Hay, D.C., and Young, A.W. (1992). Face processing in psychiatric conditions. *Br. J. Clin. Psychol. Br. Psychol. Soc.* 31 (Pt 1), 45–61.

American Psychiatric Association (2004). DSM-IV-TR: manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (Elsevier Masson).

Bechara, A., Tranel, D., Damasio, H., and Damasio, A.R. (1996). Failure to respond autonomically to anticipated future outcomes following damage to prefrontal cortex. *Cereb. Cortex* N. Y. N 1991 6, 215–225.

Benarroch, E.E. (1993). The central autonomic network: functional organization, dysfunction, and perspective. *Mayo Clin. Proc.* 68, 988–1001.

Benedek, M., and Kaernbach, C. (2010). Decomposition of skin conductance data by means of nonnegative deconvolution. *Psychophysiology* 47, 647–658.

Benedek, M., & Kaernbach, C. (2010). A continuous measure of phasic electrodermal activity. *Journal of neuroscience methods*, 190(1), 80-91.

Benton, A.L., Varney, N.R., and Hamsher, K.D. (1978). Visuospatial judgment. A clinical test. *Arch. Neurol.* 35, 364–367.

Blanchard, J.J., and Cohen, A.S. (2006). The structure of negative symptoms within schizophrenia: implications for assessment. *Schizophr. Bull.* 32, 238–245.

Bromberg-Martin, E.S., Hikosaka, O., and Nakamura, K. (2010). Coding of task reward value in the dorsal raphe nucleus. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 30, 6262–6272.

Cardebat, D., Doyon, B., Puel, M., Goulet, P., and Joanette, Y. (1990). [Formal and semantic lexical evocation in normal subjects. Performance and dynamics of production as a function of sex, age and educational level]. *Acta Neurol. Belg.* 90, 207–217.

Cohen, A.S., Minor, K.S., and Najolia, G.M. (2010). A framework for understanding experiential deficits in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 178, 10–16.

Conrad, L.C., Leonard, C.M., and Pfaff, D.W. (1974). Connections of the median and dorsal raphe nuclei in the rat: an autoradiographic and degeneration study. *J. Comp. Neurol.* 156, 179–205.

Dietz, J., Bradley, M.M., Jones, J., Okun, M.S., Perlstein, W.M., and Bowers, D. (2013). The late positive potential, emotion and apathy in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 51, 960–966.

Earnst, K.S., and Kring, A.M. (1999). Emotional responding in deficit and non-deficit schizophrenia. *Psychiatry Res.* 88, 191–207.

Faerden, A., Vaskinn, A., Finset, A., Agartz, I., Ann Barrett, E., Friis, S., Simonsen, C., Andreassen, O.A., and Melle, I. (2009). Apathy is associated with executive functioning in first episode psychosis. *BMC Psychiatry* 9, 1.

Faerden, A., Finset, A., Friis, S., Agartz, I., Barrett, E.A., Nesvåg, R., Andreassen, O.A., Marder, S.R., and Melle, I. (2010). Apathy in first episode psychosis patients: one year follow up. *Schizophr. Res.* 116, 20–26.

Fowles, D.C., Christie, M.J., Edelberg, R., Grings, W.W., Lykken, D.T., and Venables, P.H. (1981). Publication Recommendations for Electrodermal Measurements. *Psychophysiology* 18, 232–239.

Gard, D.E., Kring, A.M., Gard, M.G., Horan, W.P., and Green, M.F. (2007). Anhedonia in schizophrenia: distinctions between anticipatory and consummatory pleasure. *Schizophr. Res.* 93, 253–260.

Gross, J.J., and Levenson, R.W. (1995). Emotion elicitation using films. *Cogn. Emot.* 9, 87–108.

Guelfi, J.D. (1997). [The PANSS (Positive And Negative Symptom) Scale]. *L'Encéphale* 23 Spec No 2, 35–38.

Kay, S.R., Fiszbein, A., and Opler, L.A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 13, 261–276.

Kimhy, D., Yale, S., Goetz, R.R., McFarr, L.M., and Malaspina, D. (2006). The factorial structure of the schedule for the deficit syndrome in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 32, 274–278.

Kirkpatrick, B. (2014). Developing concepts in negative symptoms: primary vs secondary and apathy vs expression. *J. Clin. Psychiatry* 75 Suppl 1, 3–7.

Kirkpatrick, B., Fenton, W.S., Carpenter, W.T., Jr, and Marder, S.R. (2006). The NIMH-MATRICES consensus statement on negative symptoms. *Schizophr. Bull.* 32, 214–219.

Kirouac, G.J., and Pittman, Q.J. (2000). A projection from the ventral tegmental area to the periaqueductal gray involved in cardiovascular regulation. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 278, R1643–1650.

Kobayashi, Y., Inoue, Y., Yamamoto, M., Isa, T., and Aizawa, H. (2002). Contribution of pedunculopontine tegmental nucleus neurons to performance of visually guided saccade tasks in monkeys. *J. Neurophysiol.* 88, 715–731.

Konstantakopoulos, G., Ploumpidis, D., Oulis, P., Patrikelis, P., Soumani, A., Papadimitriou, G.N., and Politis, A.M. (2011). Apathy, cognitive deficits and functional impairment in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 133, 193–198.

Kreibig, S.D. (2010). Autonomic nervous system activity in emotion: a review. *Biol. Psychol.* 84, 394–421.

Kring, A.M., Barch, D.M., 2014. The motivation and pleasure dimension of negative symptoms: Neural substrates and behavioral outputs. *European Neuropsychopharmacology* 24, 725-736.

Kring, A.M., Elis, O., 2013. Emotion deficits in people with schizophrenia. *Annual review of clinical psychology* 9, 409-433.

Kring, A.M., and Neale, J.M. (1996). Do schizophrenic patients show a disjunctive relationship among expressive, experiential, and psychophysiological components of emotion? *J. Abnorm. Psychol.* 105, 249–257.

De Lecea, L., Carter, M.E., and Adamantidis, A. (2012). Shining light on wakefulness and arousal. *Biol. Psychiatry* 71, 1046–1052.

Marin, R.S. (1991). Apathy: a neuropsychiatric syndrome. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 3, 243–254.

Marin, R.S., Biedrzycki, R.C., and Firinciogullari, S. (1991). Reliability and validity of the Apathy Evaluation Scale. *Psychiatry Res.* 38, 143–162.

Martínez-Corral, M., Pagonabarraga, J., Llebaria, G., Pascual-Sedano, B., García-Sánchez, C., Gironell, A., and Kulisevsky, J. (2010). Facial emotion recognition impairment in patients with Parkinson's disease and isolated apathy. *Park. Dis.* 2010, 930627.

Martinez-Gonzalez, C., Bolam, J.P., and Mena-Segovia, J. (2011). Topographical organization of the pedunculopontine nucleus. *Front. Neuroanat.* 5, 22.

Mattis, S. (1988). *Dementia Rating Scale: Professional manual.* (Odessa, FL).

Mulin, E., Leone, E., Dujardin, K., Delliaux, M., Leentjens, A., Nobili, F., Dessi, B., Tible, O., Agüera-Ortiz, L., Osorio, R.S., et al. (2011). Diagnostic criteria for apathy in clinical practice. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 26, 158–165.

Munetz, M.R., and Benjamin, S. (1988). How to Examine Patients Using the Abnormal Involuntary Movement Scale. *Psychiatr. Serv.* 39, 1172–1177.

Nakamura, K., Matsumoto, M., and Hikosaka, O. (2008). Reward-dependent modulation of neuronal activity in the primate dorsal raphe nucleus. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 28, 5331–5343.

Nelson, H.E. (1976). A modified card sorting test sensitive to frontal lobe defects. *Cortex J. Devoted Study Nerv. Syst. Behav.* 12, 313–324.

Njomboro, P., Deb, S., and Humphreys, G.W. (2012). Apathy symptoms modulate motivational decision making on the Iowa gambling task. *Behav. Brain Funct. BBF* 8, 63.

Okada, K.-I., and Kobayashi, Y. (2013). Reward prediction-related increases and decreases in tonic neuronal activity of the pedunculo pontine tegmental nucleus. *Front. Integr. Neurosci.* 7, 36.

Okada, K., Toyama, K., Inoue, Y., Isa, T., and Kobayashi, Y. (2009). Different pedunculo pontine tegmental neurons signal predicted and actual task rewards. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 29, 4858–4870.

Oldfield, R.C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9, 97–113.

Park, S., and Kim, K. (2011). Physiological reactivity and facial expression to emotion-inducing films in patients with schizophrenia. *Arch. Psychiatr. Nurs.* 25, e37–47.

Philippot, P. (1993). Inducing and assessing differentiated emotion-feeling states in the laboratory. *Cogn. Emot.* 7, 171–193.

Raffard, S., Esposito, F., Boulenger, J.-P., and Van der Linden, M. (2013). Impaired ability to imagine future pleasant events is associated with apathy in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 209, 393–400.

Van Reekum, R., Stuss, D.T., and Ostrander, L. (2005). Apathy: why care? *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 17, 7–19.

Reitan, R.M. (1955). The relation of the Trail Making Test to organic brain damage. *J. Consult. Psychol.* 19, 393–394.

Robert, G., Le Jeune, F., Dondaine, T., Drapier, S., Péron, J., Lozachmeur, C., Sauleau, P., Houvenaghel, J.-F., Travers, D., Millet, B., et al. (2014). Apathy and impaired emotional facial recognition networks overlap in Parkinson's disease: a PET study with conjunction analyses. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.*

Rochat, L., Van der Linden, M., Renaud, O., Epiney, J.-B., Michel, P., Sztajzel, R., Spierer, L., and Annoni, J.-M. (2013). Poor reward sensitivity and apathy after stroke: implication of basal ganglia. *Neurology* 81, 1674–1680.

Roth, R.M., Flashman, L.A., Saykin, A.J., McAllister, T.W., and Vidaver, R. (2004). Apathy in schizophrenia: reduced frontal lobe volume and neuropsychological deficits. *Am. J. Psychiatry* 161, 157–159.

Rottenberg, J., Ray, R.D., and Gross, J.J. (2007). Emotion elicitation using films. In *Handbook of Emotion Elicitation and Assessment*, J.A. Coan, and J.J.B. Allen, eds. (New York, NY, US: Oxford University Press), pp. 9–28.

Ryan, J.J., and Schnakenberg-Ott, S.D. (2003). Scoring Reliability on the Wechsler Adult Intelligence Scale-Third Edition (WAIS-III). *Assessment* 10, 151–159.

Sander, D., Grandjean, D., and Scherer, K.R. (2005). A systems approach to appraisal mechanisms in emotion. *Neural Netw. Off. J. Int. Neural Netw. Soc.* 18, 317–352.

Sheehan, D.V., Lecrubier, Y., Sheehan, K.H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., Hergueta, T., Baker, R., and Dunbar, G.C. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J. Clin. Psychiatry* 59 Suppl 20, 22–33;quiz 34–57.

Simon, J.J., Biller, A., Walther, S., Roesch-Ely, D., Stippich, C., Weisbrod, M., and Kaiser, S. (2010). Neural correlates of reward processing in schizophrenia--relationship to apathy and depression. *Schizophr. Res.* 118, 154–161.

Strauss, G.P., Horan, W.P., Kirkpatrick, B., Fischer, B.A., Keller, W.R., Miski, P., Buchanan, R.W., Green, M.F., and Carpenter, W.T., Jr (2013). Deconstructing negative symptoms of schizophrenia: avolition-apathy and diminished expression clusters predict clinical presentation and functional outcome. *J. Psychiatr. Res.* 47, 783–790.

Stroop, J.R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *J. Exp. Psychol.* 18, 643–662.

Thayer, J.F., and Lane, R.D. (2009). Claude Bernard and the heart-brain connection: further elaboration of a model of neurovisceral integration. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 33, 81–88.

Vicente, S., Biseul, I., Péron, J., Philippot, P., Drapier, S., Drapier, D., Sauleau, P., Haegelen, C., and Vérin, M. (2009). Subthalamic nucleus stimulation affects subjective emotional experience in Parkinson's disease patients. *Neuropsychologia* 47, 1928–1937.

Vicente, S., Péron, J., Biseul, I., Ory, S., Philippot, P., Drapier, S., Drapier, D., and Vérin, M. (2011). Subjective emotional experience at different stages of Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.* 310, 241–247.

Westermann, R., Spies, K., Stahl, G., and Hesse, F.W. (1996). Relative effectiveness and validity of mood induction procedures: a meta-analysis. *Eur. J. Soc. Psychol.* 26, 557–580.

Quatrième partie : discussion générale

1. Résumé des principaux résultats obtenus

Ce travail avait pour objet d'étudier les dysfonctionnements émotionnels dans la schizophrénie stabilisée dans différentes composantes : la reconnaissance et le sentiment subjectif des émotions ainsi que les réactions physiologiques. Les données de la littérature récente concernant le fonctionnement cognitif et émotionnel dans les troubles schizophréniques renoncent à une vision déficitaire pour adopter un modèle de fonctionnement dérégulé entre les différentes composantes cognitives et émotionnelles (Anticevic et Corlett, 2012). Plus précisément, certains de ces travaux mettent en évidence une préservation de certaines composantes émotionnelles alors que la mobilisation et l'utilisation des ressources cognitives demeurent problématiques pour les patients atteints de schizophrénie (Barch et Dowd, 2010 ; Kring et Barch, 2014). Pour expliquer ce phénomène, nous avons utilisé le modèle des composantes émotionnelles (Scherer et al., 1984 ; Scherer et al., 2001 ; Sander et al., 2005b ; Grandjean et al., 2008) qui décrit l'émotion comme une synchronisation de plusieurs composantes émotionnelles en réponse à un événement qui peut être externe ou interne. Ainsi, l'émotion est un phénomène dynamique qui s'adapte aux évaluations cognitives du contexte dans lequel elle survient. Sur la base de ce modèle, nous avons identifié des facteurs cognitifs et cliniques qui pourraient perturber la synchronisation des différentes composantes émotionnelles. En effet, plusieurs travaux ont montré une perturbation du contrôle cognitif qui permet une adaptation rapide au contexte par l'inhibition des stimuli non pertinents et la mobilisation des ressources envers les stimuli pertinents (Chambon et al., 2008 ; Paulik et al., 2009 ; Lesh et al., 2011 ; Vercammen et al., 2012 ; O'Reilly et al., 2014). La dysrégulation cognitivo-émotionnelle pourrait donc provenir d'une perturbation du contrôle cognitif des émotions que nous avons illustré à travers trois études.

Le trouble de reconnaissance des émotions pourrait résulter d'une mauvaise identification de la pertinence des stimuli émotionnels. Dans une première étude, nous avons travaillé sur l'hypothèse de la présence de biais émotionnels dans la reconnaissance des émotions dans deux modalités sensorielles, vocale et visuelle. Les résultats de notre étude 1 confirment notre hypothèse. Nous avons montré que les patients atteints de schizophrénie stabilisée jugeaient avec la même intensité un stimulus émotionnel par rapport aux volontaires sains. Cependant, les patients introduisaient plus de biais lorsqu'ils devaient juger une information émotionnelle présentée dans deux modalités sensorielles (visuelle et auditive). Ainsi, dans cette étude, nous avons mis en évidence l'introduction de bruit dans la

reconnaissance des expressions faciales émotionnelles et vocales qui pourrait avoir une origine cognitive et/ou sensorielle (Leitman et al., 2005 ; Leitman et al., 2007 ; Leitman et al., 2010 ; Leitman et al., 2011 ; Christensen et al., 2013). De plus, les stimuli considérés comme neutres émotionnellement ont été moins bien reconnus et étaient confondus avec des émotions négatives par les patients atteints de troubles schizophréniques. Cette étude montre que la reconnaissance des émotions dans la schizophrénie stabilisée n'est pas déficitaire mais modulée et/ou perturbée par des mécanismes d'origine cognitive ou sensorielle.

Le ressenti subjectif émotionnel ne serait pas perturbé au moment de l'apparition du stimulus inducteur des émotions dans les troubles schizophréniques comme le décrit la littérature récente (Kring et Barch, 2014). Cependant, un trouble du maintien du ressenti des émotions pourrait résulter d'une perturbation des fonctions exécutives. Les troubles exécutifs pourraient affecter également les capacités cognitives nécessaires à la construction d'une représentation sémantique de l'expérience émotionnelle vécue. Ce report (souvent verbal ou à l'aide d'échelles) se retrouve modifié en comparaison de la véritable expérience émotionnelle du patient. Les ressentis rapportés sont donc très nuancés et parfois ambivalents (avec un ressenti plus important d'émotions négatives qui accompagnent l'expérience d'une émotion positive). Nous avons postulé que le sentiment subjectif émotionnel dans la schizophrénie stabilisée pourrait être nuancé lors de l'expérience d'une émotion cible. Nous avons également identifié les fonctions exécutives comme un facteur pouvant amener un ressenti subjectif plus nuancé dans les troubles schizophréniques. Les résultats de l'étude 2 ont confirmé nos hypothèses. A l'induction d'état émotionnel par le moyen d'extraits de films, les patients présentant une schizophrénie stabilisée ont ressenti les émotions comme plus nuancées pour certaines émotions négatives. De plus, le trouble de la recherche et de la génération de l'information sémantique (mesuré par le test des fluences verbales) étaient corrélé à l'introduction de nuance dans le ressenti subjectif induit par des émotions négatives.

Enfin, l'apathie décrite dans la schizophrénie stabilisée pourrait expliquer l'anhédonie rencontrée par les patients. Des études ont identifié les troubles motivationnels comme source de l'anhédonie dans la schizophrénie. L'anhédonie se caractérise par l'incapacité à ressentir ou à l'anticipation d'éprouver des émotions positives comme le plaisir (DSM V, 2013). Les plus récents modèles de la compréhension des troubles émotionnels dans la schizophrénie donnent une place centrale à l'anhédonie dans la symptomatologie déficitaire (Kring et Barch, 2014). Nous avons fait l'hypothèse que les patients souffrant de troubles schizophréniques stabilisés éprouveraient moins le ressenti d'émotions positives, avec une moindre activité physiologique

(caractérisée par l'activité tonique de l'AED) à l'induction émotionnelle d'émotion positive. Les résultats recueillis dans l'étude 3 confirment nos hypothèses. Les patients atteints de schizophrénie et souffrant d'apathie ont éprouvé moins d'émotion positive et ont réduit leur activité tonique de l'AED.

2. Que nous apprennent les troubles schizophréniques dans la relation entre émotion et cognition ?

2.1. Les troubles schizophréniques induisent-ils des déficits ou une désynchronisation cognitivo-émotionnelle?

Dans une grande majorité des études concernant les troubles émotionnels dans la schizophrénie, les perturbations cognitives ne sont pas prises en compte. Or l'intrication des processus émotionnels, motivationnels et cognitifs est désormais largement acceptée (Pessoa, 2008). Les troubles émotionnels dans les troubles schizophréniques ont été identifiés au cours des différents stades de la maladie (Irani et al., 2012). Lors de la phase stabilisée par les traitements employant le plus souvent les neuroleptiques, les patients présentent des difficultés dans la communication sociale qui impactent la vie affective et professionnelle alors que la symptomatologie positive dominée par les délires et les hallucinations est largement réduite. Pour beaucoup de patients, des troubles cognitifs sont également observés.

L'apport des trois travaux expérimentaux menés dans le cadre de cette thèse permet de poser l'hypothèse de l'introduction d'un bruit cognitif dans la reconnaissance, le ressenti et les réactions physiologiques liés aux émotions. Le bruit cognitif tire son origine d'un trouble du contrôle cognitif dans la pathologie schizophrénique (Banich et al., 2009 ; Lesh et al., 2011). Le contrôle cognitif permet d'inhiber les informations non pertinentes pour focaliser les ressources attentionnelles sur les informations pertinentes pour une adaptation comportementale rapide et efficace. Or, dans notre première étude, nous avons montré l'introduction de biais dans la reconnaissance des émotions dans deux modalités sensorielles qui pourraient être la conséquence d'un défaut d'inhibition de traitement des informations non pertinentes.

Le contrôle cognitif permet également le maintien d'une information en rapport avec le contexte pour l'exécution d'un comportement dirigé vers un but. Un trouble du maintien pourrait expliquer les résultats de l'étude 2, où les patients atteints de troubles schizophréniques présentaient une difficulté à rapporter leur sentiment subjectif induit par des films émotionnels expliquant le phénomène de l'ambivalence émotionnelle, c'est-à-dire

ressentir au même moment des émotions positives et négatives pour un même stimulus émotionnel. Le contrôle cognitif est lié à l'émergence d'une expérience consciente (Kunde et al., 2012) et aux processus de mémoire sémantique (Wagner et al., 2004). Les résultats de l'étude 2 montrent une possible influence des capacités de génération et de récupération des informations sémantiques dans l'émergence du ressenti des émotions dans les troubles schizophréniques. Une perturbation du contrôle cognitif pourrait donc impacter le sentiment subjectif des émotions dans les troubles schizophréniques stabilisés comme le suppose la littérature récente (Ursu et al., 2011 ; Kring et Elis, 2013).

Enfin, le contrôle cognitif permet la mobilisation de ressources attentionnelles et motivationnelles pour amorcer un comportement dirigé vers un but. Cette fonction pourrait être perturbée dans la schizophrénie, induisant une apathie qui expliquerait les résultats obtenus dans l'étude 3. Dans cette étude, les patients présentant des troubles schizophréniques accompagnés d'apathie avaient une activité tonique électrodermale diminuée lors de l'induction d'une émotion positive, mettant en évidence un trouble de la mobilisation des ressources pour amorcer une action dirigée vers un but. Ce trouble pourrait conduire à l'anhédonie fréquemment observée dans les troubles schizophréniques.

2.2. Quel est le réseau cérébral impliqué dans la désynchronisation cognitivo-émotionnelle ?

Le réseau cérébral à l'origine des troubles émotionnels et cognitifs dans les troubles schizophréniques est très vaste et distribué. Plusieurs régions attirent notre attention. Les structures amygdaliennes ont un rôle prépondérant dans la détection de la pertinence émotionnelle dans le traitement émotionnel (Sander et al., 2003). Les structures amygdaliennes permettent également l'activation physiologique. Les activations des structures amygdaliennes sont modifiées pour le traitement des stimuli émotionnels neutres ou négatifs dans les troubles schizophréniques (Anticevic et al., 2012a). Ces résultats suggèrent une mauvaise régulation de la détection de la pertinence.

Les structures amygdaliennes ont de nombreuses connexions avec le CPFDL, particulièrement impliqué dans le contrôle cognitif (Banich et al., 2009 ; Lesh et al., 2011 ; Anticevic et al., 2012a ; Anticevic et al., 2012b). En effet, le rôle du CPFDL est décrit dans l'attention sélective et la mémoire de travail qui peuvent être utilisées dans l'attribution attentionnelle à l'évaluation d'un stimulus émotionnel pertinent et pour garder cette activation

dans le cas du maintien du contexte de survenue de ce stimulus émotionnel (Miller, 2000 ; Wager et Smith, 2003). Les activations du CPFDL sont modifiées dans des tâches demandant un effort cognitif dans le traitement d'une information émotionnelle dans les troubles schizophréniques suggérant une difficulté de sélection et de maintien d'une stimulation dans un contexte émotionnel.

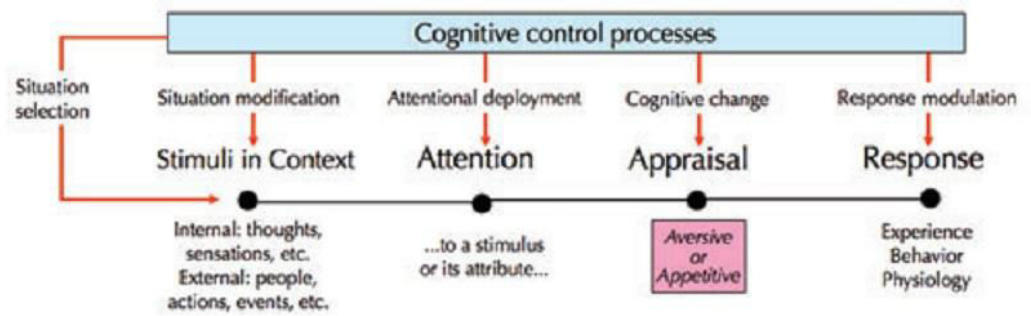
Le CCA est également une structure qui a d'importantes connexions avec le CPFDL et les structures amygdaliennes (Ochsner et al., 2012). Cette structure serait impliquée dans le contrôle des performances et peut amener à la mobilisation de ressources cognitives pour s'adapter à un changement de contexte émotionnel (Botvinick et al., 2001 ; Botvinick et al., 2004). D'autre part, le CCA est également impliqué dans le contrôle de l'erreur avec un impact sur le traitement de l'information émotionnelle (Carter et al., 1998 ; Botvinick et al., 1999). Des travaux ont montré une hyperactivation de cette structure dans les troubles schizophréniques en réponse à des stimuli émotionnels (voir pour revue et méta-analyse, Taylor et al., 2012).

Le CPF-VM intègre la valence émotionnelle des stimuli générée par les structures amygdaliennes et le striatum ventral (Öngür et al., 2003). Cette région du cortex reçoit également des informations maintenues par le CPFDL. Le CPF-VM permet la sélection des réponses pour les actions orientées vers un but en accord avec le contexte. Il permet également l'inhibition des actions non appropriées (Oya et al., 2005 ; Roy et al., 2012). Le rôle de cette région dans les interactions entre émotion et cognition dans les troubles schizophréniques reste à définir.

Un modèle récent du contrôle cognitif des émotions a été développé par Ochsner et ses collègues (2008, 2012 ; figure 7) incluant le modèle de l'évaluation cognitive des émotions. Le modèle propose une génération des émotions en quatre étapes (panel A de la figure 7) : la détection du stimulus émotionnel dans son contexte, l'attention émotionnelle, l'évaluation cognitive de l'émotion et enfin la réponse émotionnelle (expression émotionnelle, réaction physiologique). A chaque étape, un contrôle cognitif peut être exercé pour focaliser, inhiber ou maintenir les processus en cours (Flèches rouges sur la figure 7, panel A). Ce modèle décrit également les bases cérébrales associées au contrôle cognitif des émotions. Les bases cérébrales incluent les structures habituellement associées à la génération des émotions (amygdale ou insula par exemple), celles recrutées pour la régulation émotionnelles, traditionnellement associées aux processus cognitifs (CCA, CPFDL, cortex pariétal inférieur) et enfin des structures cérébrales induisant des réévaluations cognitives de la situation

émotionnelle (COF médian, CPF-VM). Ce modèle pourrait servir de base à l'exploration expérimentale des processus du contrôle cognitif des émotions dans la pathologie psychiatrique. Appliqué aux troubles schizophréniques, ce modèle pourrait nous aider à mieux assimiler le dynamisme des processus cognitifs et émotionnels et expliquer des observations cliniques comme l'anhédonie ou l'ambivalence émotionnelle.

A Strategies and Processes



B Neural Systems

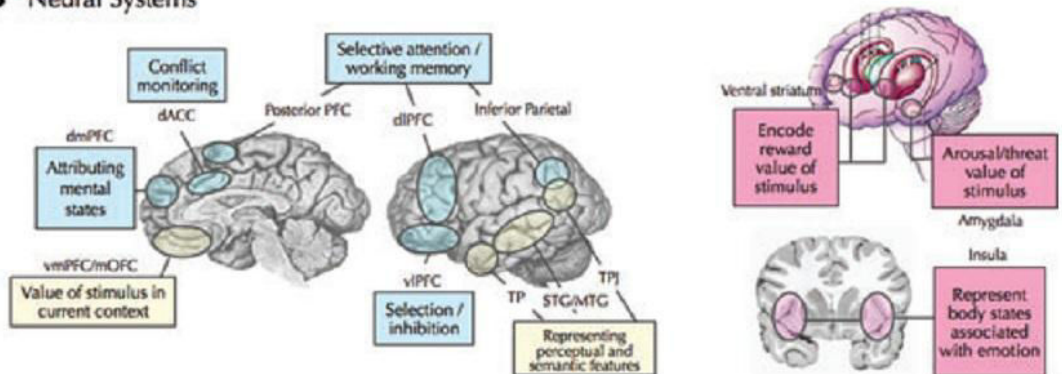


Figure 7 : modèle du contrôle cognitif des émotions développé par Ochsner et ses collègues (2012)

3. Limites des études

Nos études présentent certaines limites qu'il convient de discuter.

La première limite concerne les traitements administrés à nos patients. La totalité de nos patients recevaient des neuroleptiques. Ces traitements modifient le fonctionnement des voies dopaminergiques, dont l'influence dans les processus émotionnels a été démontrée (Salgado-Pineda et al., 2005). Ces traitements sont indispensables pour la gestion de la symptomatologie positive et permettent une diminution des délires, hallucinations et désorganisation. Les neuroleptiques permettent donc la stabilisation de la symptomatologie des patients souffrant de troubles schizophréniques constituant notre population cible dans le cadre de cette thèse.

La deuxième limite concerne l'hétérogénéité de la symptomatologie de la population étudiée. Comme nous l'avons décrit dans le chapitre 2 de la première partie de cette thèse, les troubles schizophréniques sont très hétérogènes dans leur présentation clinique, même dans la phase de stabilisation. Ainsi, au cours de nos études, nous avons pris un ensemble de précautions dans le recrutement des patients pour constituer un groupe homogène de patients. Cependant, malgré ces précautions, les patients présentaient une variabilité importante dans leurs profils cognitifs et émotionnels, diminuant la portée de nos résultats.

La troisième limite concerne l'aspect méthodologique de nos travaux. Nous avons étudié l'impact des déficits cognitifs sur plusieurs composantes émotionnelles. Or, les différentes évaluations cognitives et émotionnelles étaient réalisées à des moments différents réduisant l'impact de nos résultats. Des tâches modifiant les difficultés cognitives au cours d'une tâche de reconnaissance ou d'induction des émotions permettraient de répondre à cette limite.

4. Perspectives cliniques et expérimentales

Les résultats de ces études ont un intérêt clinique certain. La prise en charge des patients atteints de schizophrénie stabilisée nécessite la mise en place de traitement par remédiation cognitive et émotionnelle. Au cours de la dernière décennie; des programmes dédiés ont été proposés et ont été appliqués dans de nombreux services et hôpitaux de jour. Cependant, ces programmes sont cloisonnés soit dans la remédiation cognitive ou dans la remédiation émotionnelle malgré de récentes ouvertures (voir par exemple, Bazin et al., 2010). Une meilleure compréhension des interactions entre les processus cognitifs et les composantes émotionnelles permettrait de proposer aux patients des programmes de remédiation complets et personnalisables permettant une prise en charge adaptée des patients présentant des difficultés cognitives et sociales.

D'autres traitements utilisant la stimulation magnétique transcrânienne répétée ont déjà été proposés à des patients souffrant de schizophrénie stabilisée (Freitas et al., 2009 ; Dlabac-de Lange et al., 2010) dans le but de diminuer la symptomatologie négative. Dans ce cadre, la stimulation à haute fréquence du CPFDL gauche est privilégiée. Les méta-analyses montrent une réduction de la symptomatologie négative évaluée par les échelles cliniques classiques. L'adjonction d'évaluations cognitives et émotionnelles pourrait constituer un marqueur de l'efficacité de ce traitement et permettre de mieux comprendre le rôle du CPFDL dans le contrôle cognitif des émotions dans les troubles schizophréniques.

D'autre part, nous avons récemment initié une série de travaux visant à évaluer l'interaction entre le traitement du langage et les processus émotionnels dans des tâches d'amorçage affectif et de conditionnement émotionnel. Dans les tâches proposées aux patients souffrant de troubles schizophréniques, nous manipulons les ressources attentionnelles et le traitement de l'information émotionnelle en recueillant les réactions physiologiques (AED et dilatation pupillaire) des participants. Ce travail, réalisé dans le cadre de la thèse de doctorat de Murielle Guillery, pourrait répondre à certaines limites énoncées précédemment.

5. Conclusions

Les troubles de la reconnaissance des émotions, et dans une moindre mesure, les troubles du sentiment subjectif et des réactions physiologiques liés aux émotions ont été explorés dans les dernières décennies dans la pathologie schizophrénique. Ces troubles ont souvent été décrits en lien avec la symptomatologie schizophrénique aiguë (hallucination, délire, désorganisation) mais peu avec les troubles cognitifs qui semblent avoir un impact important dans les processus émotionnels.

Au cours de cette thèse, nous avons initié une exploration multicomponentielle des troubles émotionnels dans les troubles schizophréniques stabilisée. Les résultats mis en évidence permettent de mieux appréhender ces troubles pour comprendre les interactions entre les émotions et la cognition. Les prochaines étapes seront d'explorer la dynamique temporelle (grâce aux méthodes utilisant l'EEG) et spatiale (grâce aux méthodes d'imagerie cérébrale) des interactions entre émotions et cognitions dans les troubles schizophréniques.

Références bibliographiques

- American Psychiatric Association (2013). *The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM 5*. : bookpointUS.
- Amminger, G.P., Schafer, M.R., Papageorgiou, K., Klier, C.M., Schlogelhofer, M., Mossaheb, N., Werneck-Rohrer, S., Nelson, B., and McGorry, P.D. (2012). Emotion recognition in individuals at clinical high-risk for schizophrenia. *Schizophr Bull* 38, 1030-1039. doi: 10.1093/schbul/sbr015.
- Anderson, A.K., Christoff, K., Stappen, I., Panitz, D., Ghahremani, D., Glover, G., Gabrieli, J., and Sobel, N. (2003). Dissociated neural representations of intensity and valence in human olfaction. *Nature neuroscience* 6, 196-202.
- Andreou, C., Treszl, A., Roesch-Ely, D., Köther, U., Veckenstedt, R., and Moritz, S. (2014). Investigation of the role of the jumping-to-conclusions bias for short-term functional outcome in schizophrenia. *Psychiatry Research*.
- Anticevic, A., and Corlett, P.R. (2012). Cognition-emotion dysinteraction in schizophrenia. *Front Psychol* 3, 392. doi: 10.3389/fpsyg.2012.00392.
- Anticevic, A., Repovs, G., and Barch, D.M. (2012a). Emotion effects on attention, amygdala activation, and functional connectivity in schizophrenia. *Schizophr Bull* 38, 967-980. doi: 10.1093/schbul/sbq168.
- Anticevic, A., Repovs, G., Krystal, J.H., and Barch, D.M. (2012b). A broken filter: prefrontal functional connectivity abnormalities in schizophrenia during working memory interference. *Schizophr Res* 141, 8-14. doi: 10.1016/j.schres.2012.07.007.
- Arnold, M. (1960). Emotions and personality (Vols. 1 & 2). *New York: Columbia University*.
- Aron, A.R. (2007). The neural basis of inhibition in cognitive control. *The Neuroscientist* 13, 214-228.
- Aron, A.R., and Poldrack, R.A. (2006). Cortical and subcortical contributions to stop signal response inhibition: role of the subthalamic nucleus. *The Journal of Neuroscience* 26, 2424-2433.
- Bach, D.R., Friston, K.J., and Dolan, R.J. (2013). An improved algorithm for model-based analysis of evoked skin conductance responses. *Biological psychology* 94, 490-497.

- Bach, D.R., Herdener, M., Grandjean, D., Sander, D., Seifritz, E., and Strik, W.K. (2009). Altered lateralisation of emotional prosody processing in schizophrenia. *Schizophr Res* 110, 180-187. doi: 10.1016/j.schres.2009.02.011.
- Banich, M.T., Mackiewicz, K.L., Depue, B.E., Whitmer, A.J., Miller, G.A., and Heller, W. (2009). Cognitive control mechanisms, emotion and memory: a neural perspective with implications for psychopathology. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 33, 613-630.
- Banase, R., and Scherer, K.R. (1996). Acoustic profiles in vocal emotion expression. *J Pers Soc Psychol* 70, 614-636.
- Barch, D.M., Cohen, J.D., Servan-Schreiber, D., Steingard, S., Steinhauer, S.S., and Van Kammen, D.P. (1996). Semantic priming in schizophrenia: an examination of spreading activation using word pronunciation and multiple SOAs. *Journal of abnormal psychology* 105, 592.
- Barch, D.M., and Dowd, E.C. (2010). Goal representations and motivational drive in schizophrenia: the role of prefrontal–striatal interactions. *Schizophrenia Bulletin* 36, 919-934.
- Baumgartner, T., Lutz, K., Schmidt, C.F., and Jäncke, L. (2006). The emotional power of music: how music enhances the feeling of affective pictures. *Brain research* 1075, 151-164.
- Bazin, N., Passerieux, C., and Hardy-Bayle, M.-C. (2010). ToMRemed: une technique de remédiation cognitive centrée sur la théorie de l'esprit pour les patients schizophrènes. *Journal de Thérapie Comportementale et Cognitive* 20, 16-21.
- Beauregard, M., Levesque, J., and Bourgouin, P. (2001). Neural correlates of conscious self-regulation of emotion. *The Journal of Neuroscience*.
- Belin, P., Zatorre, R.J., Lafaille, P., Ahad, P., and Pike, B. (2000). Voice-selective areas in human auditory cortex. *Nature* 403, 309-312.
- Benedek, M., and Kaernbach, C. (2010). A continuous measure of phasic electrodermal activity. *Journal of neuroscience methods* 190, 80-91. doi: 10.1016/j.jneumeth.2010.04.028.
- Berenbaum, H., Kerns, J.G., Vernon, L.L., and Gomez, J.J. (2008). Cognitive correlates of schizophrenia signs and symptoms: I. Verbal communication disturbances. *Psychiatry research* 159, 147-156.
- Bilder, R.M., Goldman, R.S., Robinson, D., Reiter, G., Bell, L., Bates, J.A., Pappadopulos, E., Willson, D.F., Alvir, J.M.J., and Woerner, M.G. (2000). Neuropsychology of first-

- episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates. *American Journal of Psychiatry* 157, 549-559.
- Billingberg, O., and Jonsson, C.O. (1965). The ability of schizophrenic patients to interpret intonation. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 41, 218-226.
- Blanchard, J.J., and Cohen, A.S. (2006). The structure of negative symptoms within schizophrenia: implications for assessment. *Schizophrenia Bulletin* 32, 238-245.
- Bleuler, E. (1950). Dementia praecox or the group of schizophrenias.
- Bokat, C.E., and Goldberg, T.E. (2003). Letter and category fluency in schizophrenic patients: a meta-analysis. *Schizophrenia research* 64, 73-78.
- Botvinick, M., Nystrom, L.E., Fissell, K., Carter, C.S., and Cohen, J.D. (1999). Conflict monitoring versus selection-for-action in anterior cingulate cortex. *Nature* 402, 179-181.
- Botvinick, M.M., Braver, T.S., Barch, D.M., Carter, C.S., and Cohen, J.D. (2001). Conflict monitoring and cognitive control. *Psychol Rev* 108, 624-652.
- Botvinick, M.M., Cohen, J.D., and Carter, C.S. (2004). Conflict monitoring and anterior cingulate cortex: an update. *Trends in cognitive sciences* 8, 539-546.
- Boucsein, W. (2012). *Electrodermal activity*. New York, NY: Springer.
- Bradley, M.M., and Lang, P.J. (1994). Measuring emotion: the self-assessment manikin and the semantic differential. *Journal of behavior therapy and experimental psychiatry* 25, 49-59.
- Braver, T.S., Reynolds, J.R., and Donaldson, D.I. (2003). Neural mechanisms of transient and sustained cognitive control during task switching. *Neuron* 39, 713-726.
- Brosch, T., Pourtois, G., Sander, D., and Vuilleumier, P. (2011). Additive effects of emotional, endogenous, and exogenous attention: Behavioral and electrophysiological evidence. *Neuropsychologia* 49, 1779-1787.
- Brosch, T., and Sander, D. (2013). Comment: the appraising brain: towards a neuro-cognitive model of appraisal processes in emotion. *Emotion Review* 5, 163-168.
- Brown, J.K., Waltz, J.A., Strauss, G.P., McMahon, R.P., Frank, M.J., and Gold, J.M. (2013). Hypothetical decision making in schizophrenia: the role of expected value computation and “irrational” biases. *Psychiatry research* 209, 142-149.
- Butler, P.D., Abeles, I.Y., Weiskopf, N.G., Tambini, A., Jalbrzikowski, M., Legatt, M.E., Zemon, V., Loughhead, J., Gur, R.C., and Javitt, D.C. (2009). Sensory contributions to impaired emotion processing in schizophrenia. *Schizophr Bull* 35, 1095-1107. doi: 10.1093/schbul/sbp109.

- Butler, P.D., and Javitt, D.C. (2005). Early-stage visual processing deficits in schizophrenia. *Current opinion in psychiatry* 18, 151.
- Cadenhead, K.S., Swerdlow, N.R., Shafer, K.M., Diaz, M., and Braff, D.L. (2000). Modulation of the startle response and startle laterality in relatives of schizophrenic patients and in subjects with schizotypal personality disorder: evidence of inhibitory deficits. *American Journal of Psychiatry* 157, 1660-1668.
- Calder, A.J., Keane, J., Manes, F., Antoun, N., and Young, A.W. (2000). Impaired recognition and experience of disgust following brain injury. *Nature neuroscience* 3, 1077-1078.
- Calder, A.J., Lawrence, A.D., and Young, A.W. (2001). Neuropsychology of fear and loathing. *Nature Reviews Neuroscience* 2, 352-363.
- Cannon, W.B. (1927). The James-Lange Theory of Emotions: A Critical Examination and an Alternative Theory. *The American Journal of Psychology* 39, 106-124.
- Carter, C.S., Braver, T.S., Barch, D.M., Botvinick, M.M., Noll, D., and Cohen, J.D. (1998). Anterior cingulate cortex, error detection, and the online monitoring of performance. *Science* 280, 747-749.
- Chambers, C.D., Bellgrove, M.A., Gould, I.C., English, T., Garavan, H., Mcnaught, E., Kamke, M., and Mattingley, J.B. (2007). Dissociable mechanisms of cognitive control in prefrontal and premotor cortex. *Journal of Neurophysiology* 98, 3638-3647.
- Chambon, V., Franck, N., Koechlin, E., Fakra, E., Ciuperca, G., Azorin, J.M., and Farrer, C. (2008). The architecture of cognitive control in schizophrenia. *Brain* 131, 962-970. doi: awn032 [pii]
- 10.1093/brain/awn032.
- Christensen, B.K., Spencer, J.M., King, J.P., Sekuler, A.B., and Bennett, P.J. (2013). Noise as a mechanism of anomalous face processing among persons with Schizophrenia. *Front Psychol* 4, 401. doi: 10.3389/fpsyg.2013.00401.
- Ciampi, L. (1988). Learning from outcome studies: Toward a comprehensive biological-psychosocial understanding of schizophrenia. *Schizophrenia research* 1, 373-384.
- Coan, J.A., and Allen, J.J. (2007). *Handbook of emotion elicitation and assessment*. : Oxford university press.
- Cohen, A.S., and Minor, K.S. (2010). Emotional experience in patients with schizophrenia revisited: meta-analysis of laboratory studies. *Schizophrenia Bulletin* 36, 143-150.
- Cohen, A.S., Minor, K.S., and Najolia, G.M. (2010). A framework for understanding experiential deficits in schizophrenia. *Psychiatry research* 178, 10-16.

- Cohen, J.D., Botvinick, M., and Carter, C.S. (2000). Anterior cingulate and prefrontal cortex: who's in control? *Nature neuroscience* 3, 421-423.
- Corlett, P., Frith, C.D., and Fletcher, P. (2009). From drugs to deprivation: a Bayesian framework for understanding models of psychosis. *Psychopharmacology* 206, 515-530.
- Cornblatt, B.A., and Malhotra, A.K. (2001). Impaired attention as an endophenotype for molecular genetic studies of schizophrenia. *American journal of medical genetics* 105, 11-15.
- Couture, S.M., Penn, D.L., and Roberts, D.L. (2006). The functional significance of social cognition in schizophrenia: a review. *Schizophrenia bulletin* 32, 44-63.
- Critchley, H. (2002). Electrodermal responses: what happens in the brain. *Neuroscientist* 8, 132-142.
- Critchley, H.D., Elliott, R., Mathias, C.J., and Dolan, R.J. (2000). Neural activity relating to generation and representation of galvanic skin conductance responses: a functional magnetic resonance imaging study. *The Journal of Neuroscience* 20, 3033-3040.
- Critchley, H.D., Mathias, C.J., and Dolan, R.J. (2001). Neural activity in the human brain relating to uncertainty and arousal during anticipation. *Neuron* 29, 537-545.
- Critchley, H.D., Wiens, S., Rotshtein, P., Öhman, A., and Dolan, R.J. (2004). Neural systems supporting interoceptive awareness. *Nature neuroscience* 7, 189-195.
- Crow, T.J. (1985). The two-syndrome concept: origins and current status. *Schizophrenia bulletin* 11, 471.
- Curtis, C.E., Lebow, B., Lake, D.S., Katsanis, J., and Iacono, W.G. (1999). Acoustic startle reflex in schizophrenia patients and their first-degree relatives: Evidence of normal emotional modulation. *Psychophysiology* 36, 469-475.
- Damasio, A.R., Grabowski, T.J., Bechara, A., Damasio, H., Ponto, L.L., Parvizi, J., and Hichwa, R.D. (2000). Subcortical and cortical brain activity during the feeling of self-generated emotions. *Nature neuroscience* 3, 1049-1056.
- Darwin, C. (1872). *The Expression of Emotions in Man and Animals*. Londres: HarperCollins.
- Dauvermann, M.R., Whalley, H.C., Schmidt, A., Lee, G.L., Romaniuk, L., Roberts, N., Johnstone, E.C., Lawrie, S.M., and Moorhead, T.W. (2014). Computational neuropsychiatry—schizophrenia as a cognitive brain network disorder. *Frontiers in psychiatry* 5.
- Davidson, R.J., and Irwin, W. (1999). The functional neuroanatomy of emotion and affective style. *Trends in cognitive sciences* 3, 11-21.

- De Gelder, B., Vroomen, J., De Jong, S.J., Masthoff, E.D., Trompenaars, F.J., and Hodiamont, P. (2005). Multisensory integration of emotional faces and voices in schizophrenics. *Schizophr Res* 72, 195-203. doi: 10.1016/j.schres.2004.02.013.
- De Jong, J., Hodiamont, P., Van Den Stock, J., and De Gelder, B. (2009). Audiovisual emotion recognition in schizophrenia: reduced integration of facial and vocal affect. *Schizophrenia research* 107, 286-293.
- Delplanque, S., N'diaye, K., Scherer, K., and Grandjean, D. (2007). Spatial frequencies or emotional effects? A systematic measure of spatial frequencies for IAPS pictures by a discrete wavelet analysis. *J Neurosci Methods* 165, 144-150. doi: 10.1016/j.jneumeth.2007.05.030.
- Dickinson, D., Ragland, J.D., Gold, J.M., and Gur, R.C. (2008). General and specific cognitive deficits in schizophrenia: Goliath defeats David? *Biological psychiatry* 64, 823-827.
- Dlabac-De Lange, J.J., Knegtering, R., and Aleman, A. (2010). Repetitive transcranial magnetic stimulation for negative symptoms of schizophrenia: review and meta-analysis. *The Journal of clinical psychiatry* 71, 411-418.
- Dove, A., Pollmann, S., Schubert, T., Wiggins, C.J., and Yves Von Cramon, D. (2000). Prefrontal cortex activation in task switching: an event-related fMRI study. *Cognitive brain research* 9, 103-109.
- Edwards, J., Jackson, H.J., and Pattison, P.E. (2002). Emotion recognition via facial expression and affective prosody in schizophrenia: a methodological review. *Clin Psychol Rev* 22, 789-832.
- Edwards, J., Pattison, P.E., Jackson, H.J., and Wales, R.J. (2001). Facial affect and affective prosody recognition in first-episode schizophrenia. *Schizophr Res* 48, 235-253.
- Egner, T., and Hirsch, J. (2005). Cognitive control mechanisms resolve conflict through cortical amplification of task-relevant information. *Nature neuroscience* 8, 1784-1790.
- Eimer, M., and Holmes, A. (2007). Event-related brain potential correlates of emotional face processing. *Neuropsychologia* 45, 15-31.
- Eisenberg, D.P., and Berman, K.F. (2009). Executive function, neural circuitry, and genetic mechanisms in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 35, 258-277.
- Ekman, P., and Friesen, W. (1978). *Facial action coding system: A technique for the measurement of facial movement*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologist Press.

- Elis, O., Caponigro, J.M., and Kring, A.M. (2013). Psychosocial treatments for negative symptoms in schizophrenia: Current practices and future directions. *Clinical psychology review* 33, 914-928.
- Eslinger, P.J., and Grattan, L.M. (1993). Frontal lobe and frontal-striatal substrates for different forms of human cognitive flexibility. *Neuropsychologia* 31, 17-28.
- Ethofer, T., Anders, S., Erb, M., Droll, C., Royen, L., Saur, R., Reiterer, S., Grodd, W., and Wildgruber, D. (2006). Impact of voice on emotional judgment of faces: An event-related fMRI study. *Hum Brain Mapp*.
- Fakra, E., Khalfa, S., Da Fonseca, D., Besnier, N., Delaveau, P., Azorin, J., and Blin, O. (2008). Effect of risperidone versus haloperidol on emotional responding in schizophrenic patients. *Psychopharmacology* 200, 261-272.
- Fear, C.F., and Healy, D. (1997). Probabilistic reasoning in obsessive-compulsive and delusional disorders. *Psychological medicine* 27, 199-208.
- Fecteau, S., Armony, J.L., Joanette, Y., and Belin, P. (2005). Judgment of emotional nonlinguistic vocalizations: age-related differences. *Appl Neuropsychol* 12, 40-48.
- Fenton, W.S., and Mcglashan, T.H. (1994). Antecedent, symptoms progression, and long-term outcome of the deficit syndrome in schizophrenia. *The American journal of psychiatry*.
- Fiszdon, J.M., and Bell, M.D. (2009). Effects of presentation modality and valence on affect recognition performance in schizophrenia and healthy controls. *Psychiatry research* 170, 114-118.
- Fredrikson, M., Furmark, T., Olsson, M.T., Fischer, H., Andersson, J., and Långström, B. (1998). Functional neuroanatomical correlates of electrodermal activity: a positron emission tomographic study. *Psychophysiology* 35, 179-185.
- Freitas, C., Fregni, F., and Pascual-Leone, A. (2009). Meta-analysis of the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on negative and positive symptoms in schizophrenia. *Schizophrenia research* 108, 11-24.
- Frijda, N.H. (1987). Emotion, cognitive structure, and action tendency. *Cognition and emotion* 1, 115-143.
- Friston, K.J., and Frith, C.D. (1995). Schizophrenia: a disconnection syndrome. *Clin Neurosci* 3, 89-97.
- Frith, C.D. (1992). *The cognitive neuropsychology of schizophrenia*. : Psychology Press.

- Gallhofer, B., Bauer, U., Lis, S., Krieger, S., and Gruppe, H. (1996). Cognitive dysfunction in schizophrenia: comparison of treatment with atypical antipsychotic agents and conventional neuroleptic drugs. *European Neuropsychopharmacology* 6, 13-20.
- Garety, P., Hemsley, D., and Wessely, S. (1991). Reasoning in deluded schizophrenic and paranoid patients: Biases in performance on a probabilistic inference task. *The Journal of nervous and mental disease* 179, 194-201.
- Ghashghaei, H.T., Hilgetag, C.C., and Barbas, H. (2007). Sequence of information processing for emotions based on the anatomic dialogue between prefrontal cortex and amygdala. *Neuroimage* 34, 905-923.
- Glahn, D.C., Ragland, J.D., Abramoff, A., Barrett, J., Laird, A.R., Bearden, C.E., and Velligan, D.I. (2005). Beyond hypofrontality: A quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies of working memory in schizophrenia. *Human brain mapping* 25, 60-69.
- Gold, J.M., Strauss, G.P., Waltz, J.A., Robinson, B.M., Brown, J.K., and Frank, M.J. (2013). Negative symptoms of schizophrenia are associated with abnormal effort-cost computations. *Biological psychiatry* 74, 130-136.
- Gold, J.M., Waltz, J.A., Matveeva, T.M., Kasanova, Z., Strauss, G.P., Herbener, E.S., Collins, A.G., and Frank, M.J. (2012). Negative symptoms and the failure to represent the expected reward value of actions: behavioral and computational modeling evidence. *Archives of general psychiatry* 69, 129-138.
- Goldman, R.S., Axelrod, B.N., and Tompkins, L.M. (1992). Effect of instructional cues on schizophrenic patients' performance on the Wisconsin Card Sorting Test. *The American journal of psychiatry*.
- Grandjean, D., Banziger, T., and Scherer, K.R. (2006). Intonation as an interface between language and affect. *Prog Brain Res* 156, 235-247. doi: 10.1016/S0079-6123(06)56012-1.
- Grandjean, D., Sander, D., and Scherer, K.R. (2008). Conscious emotional experience emerges as a function of multilevel, appraisal-driven response synchronization. *Consciousness and cognition* 17, 484-495.
- Granholm, E., Asarnow, R.F., and Marder, S.R. (1996). Dual-task performance operating characteristics, resource limitations, and automatic processing in schizophrenia. *Neuropsychology* 10, 11.
- Gray, J.A. (1998). Integrating schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 24, 249.

- Graybiel, A.M. (1997). The basal ganglia and cognitive pattern generators. *Schizophr Bull* 23, 459-469.
- Green, M.F., Nuechterlein, K.H., Gold, J.M., Barch, D.M., Cohen, J., Essock, S., Fenton, W.S., Frese, F., Goldberg, T.E., and Heaton, R.K. (2004). Approaching a consensus cognitive battery for clinical trials in schizophrenia: the NIMH-MATRICES conference to select cognitive domains and test criteria. *Biological psychiatry* 56, 301-307.
- Green, M.J., Uhlhaas, P.J., and Coltheart, M. (2005). Context processing and social cognition in schizophrenia. *Current psychiatry reviews* 1, 11-22.
- Gross, J.J., and Levenson, R.W. (1995). Emotion elicitation using films. *Cognition & Emotion* 9, 87-108.
- Güntekin, B., and Başar, E. (2014). A review of brain oscillations in perception of faces and emotional pictures. *Neuropsychologia* 58, 33-51.
- Habel, U., Chechko, N., Pauly, K., Koch, K., Backes, V., Seiferth, N., Shah, N.J., Stocker, T., Schneider, F., and Kellermann, T. (2010). Neural correlates of emotion recognition in schizophrenia. *Schizophr Res* 122, 113-123. doi: 10.1016/j.schres.2010.06.009.
- Hamann, S. (2012). Mapping discrete and dimensional emotions onto the brain: controversies and consensus. *Trends in cognitive sciences* 16, 458-466.
- Hardy-Baylé, M.-C., Sarfati, Y., and Passerieux, C. (2003). The cognitive basis of disorganization symptomatology in schizophrenia and its clinical correlates. *Schizophrenia Bulletin* 29, 459-471.
- Haselton, M.G., Nettle, D., and Andrews, P.W. (2005). The evolution of cognitive bias. *The handbook of evolutionary psychology*, 724-746.
- Heinrichs, R.W., and Zakzanis, K.K. (1998). Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology* 12, 426.
- Hempel, R.J., Tulen, J.H., Van Beveren, N.J., Van Steenis, H.G., Mulder, P.G., and Hengeveld, M.W. (2005). Physiological responsivity to emotional pictures in schizophrenia. *Journal of psychiatric research* 39, 509-518.
- Henry, J., and Crawford, J. (2005). A meta-analytic review of verbal fluency deficits in schizophrenia relative to other neurocognitive deficits. *Cognitive Neuropsychiatry* 10, 1-33.
- Hoekert, M., Kahn, R.S., Pijnenborg, M., and Aleman, A. (2007). Impaired recognition and expression of emotional prosody in schizophrenia: review and meta-analysis. *Schizophr Res* 96, 135-145. doi: 10.1016/j.schres.2007.07.023.

- Horan, W.P., Green, M.F., Kring, A.M., and Nuechterlein, K.H. (2006). Does anhedonia in schizophrenia reflect faulty memory for subjectively experienced emotions? *Journal of abnormal psychology* 115, 496.
- Huang, J., Chan, R.C., Gollan, J.K., Liu, W., Ma, Z., Li, Z., and Gong, Q.Y. (2011). Perceptual bias of patients with schizophrenia in morphed facial expression. *Psychiatry Res* 185, 60-65. doi: 10.1016/j.psychres.2010.05.017.
- Huq, S., Garety, P., and Hemsley, D. (1988). Probabilistic judgements in deluded and non-deluded subjects. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology* 40, 801-812.
- Irani, F., Kalkstein, S., Moberg, E.A., and Moberg, P.J. (2011). Neuropsychological performance in older patients with schizophrenia: a meta-analysis of cross-sectional and longitudinal studies. *Schizophr Bull* 37, 1318-1326. doi: 10.1093/schbul/sbq057.
- Irani, F., Seligman, S., Kamath, V., Kohler, C., and Gur, R.C. (2012). A meta-analysis of emotion perception and functional outcomes in schizophrenia. *Schizophr Res* 137, 203-211. doi: 10.1016/j.schres.2012.01.023.
- Izard, C.E. (1991). *The psychology of emotions*. : Springer.
- James, W. (1884). II.—What is an emotion? *Mind*, 188-205.
- Johnson-Selfridge, M., and Zalewski, C. (2001). Moderator Variables of Executive Functioning in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 27, 305-316.
- Jonsson, C.O., and Sjöstedt, A. (1973). Auditory perception in schizophrenia: a second study of the Intonation test. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 49, 588-600.
- Joyce, E., Collinson, S., and Crichton, P. (1996). Verbal fluency in schizophrenia: relationship with executive function, semantic memory and clinical alogia. *Psychological Medicine* 26, 39-49.
- Juslin, P.N., and Scherer, K.R. (2005). Vocal expression of affect. *The new handbook of methods in nonverbal behavior research*, 65-135.
- Kapur, S. (2003). Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 160, 13-23.
- Kay, S.R., Flszbein, A., and Opfer, L.A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia bulletin* 13, 261.
- Keefe, R.S. (2000). Working memory dysfunction and its relevance to schizophrenia. *Cognition in schizophrenia*, 16-50.
- Keefe, R.S., Bilder, R.M., Davis, S.M., Harvey, P.D., Palmer, B.W., Gold, J.M., Meltzer, H.Y., Green, M.F., Capuano, G., and Stroup, T.S. (2007). Neurocognitive effects of

- antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE Trial. *Archives of general psychiatry* 64, 633-647.
- Keefe, R.S., and Harvey, P.D. (2012). "Cognitive impairment in schizophrenia," in *Novel Antischizophrenia Treatments*. : Springer), 11-37.
- Kerns, J.G., Cohen, J.D., Macdonald, A.W., Johnson, M.K., Stenger, V.A., Aizenstein, H., and Carter, C.S. (2005). Decreased conflict-and error-related activity in the anterior cingulate cortex in subjects with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 162, 1833-1839.
- Kimhy, D., Yale, S., Goetz, R.R., Mcfarr, L.M., and Malaspina, D. (2006). The factorial structure of the schedule for the deficit syndrome in schizophrenia. *Schizophrenia bulletin* 32, 274-278.
- Kirkpatrick, B., Fenton, W.S., Carpenter, W.T., and Marder, S.R. (2006). The NIMH-MATRICES consensus statement on negative symptoms. *Schizophrenia bulletin* 32, 214-219.
- Kohler, C.G., Turner, T.H., Bilker, W.B., Brensinger, C.M., Siegel, S.J., Kanes, S.J., Gur, R.E., and Gur, R.C. (2003). Facial emotion recognition in schizophrenia: intensity effects and error pattern. *Am J Psychiatry* 160, 1768-1774.
- Kohler, C.G., Walker, J.B., Martin, E.A., Healey, K.M., and Moberg, P.J. (2010). Facial emotion perception in schizophrenia: a meta-analytic review. *Schizophr Bull* 36, 1009-1019. doi: 10.1093/schbul/sbn192.
- Konstantakopoulos, G., Ploumpidis, D., Oulis, P., Patrikelis, P., Soumani, A., Papadimitriou, G.N., and Politis, A.M. (2011). Apathy, cognitive deficits and functional impairment in schizophrenia. *Schizophrenia research* 133, 193-198.
- Korver-Nieberg, N., Quee, P.J., Boos, H.B., and Simons, C.J. (2011). The validity of the DSM-IV diagnostic classification system of non-affective psychoses. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 45, 1061-1068.
- Kotz, S.A., Meyer, M., Alter, K., Besson, M., Von Cramon, D.Y., and Friederici, A.D. (2003). On the lateralization of emotional prosody: an event-related functional MR investigation. *Brain Lang* 86, 366-376.
- Kraepelin, E. (1971). *Dementia praecox and paraphrenia*. : Krieger Publishing Company.
- Kring, A.M., and Barch, D.M. (2014). The motivation and pleasure dimension of negative symptoms: Neural substrates and behavioral outputs. *European Neuropsychopharmacology* 24, 725-736.

- Kring, A.M., and Campellone, T.R. (2012). Emotion perception in schizophrenia: context matters. *Emotion Review* 4, 182-186.
- Kring, A.M., and Caponigro, J.M. (2010). Emotion in Schizophrenia Where Feeling Meets Thinking. *Current directions in psychological science* 19, 255-259.
- Kring, A.M., and Elis, O. (2013). Emotion deficits in people with schizophrenia. *Annu Rev Clin Psychol* 9, 409-433. doi: 10.1146/annurev-clinpsy-050212-185538.
- Kring, A.M., and Moran, E.K. (2008). Emotional response deficits in schizophrenia: insights from affective science. *Schizophr Bull* 34, 819-834. doi: 10.1093/schbul/sbn071.
- Kring, A.M., and Neale, J.M. (1996). Do schizophrenic patients show a disjunctive relationship among expressive, experiential, and psychophysiological components of emotion? *Journal of abnormal psychology* 105, 249.
- Krumhuber, E.G., Kappas, A., and Manstead, A.S. (2013). Effects of dynamic aspects of facial expressions: a review. *Emotion Review* 5, 41-46.
- Kubicki, M., Mccarley, R., Westin, C.-F., Park, H.-J., Maier, S., Kikinis, R., Jolesz, F.A., and Shenton, M.E. (2007). A review of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia. *Journal of psychiatric research* 41, 15-30.
- Kucharska-Pietura, K., David, A.S., Masiak, M., and Phillips, M.L. (2005). Perception of facial and vocal affect by people with schizophrenia in early and late stages of illness. *Br J Psychiatry* 187, 523-528. doi: 10.1192/bjp.187.6.523.
- Kunde, W., Reuss, H., and Kiesel, A. (2012). Consciousness and cognitive control. *Advances in cognitive psychology* 8, 9.
- Lane, R.D., Fink, G.R., Chau, P.M.-L., and Dolan, R.J. (1997). Neural activation during selective attention to subjective emotional responses. *Neuroreport* 8, 3969-3972.
- Laprevote, V., Oliva, A., Delerue, C., Thomas, P., and Boucart, M. (2010). Patients with schizophrenia are biased toward low spatial frequency to decode facial expression at a glance. *Neuropsychologia* 48, 4164-4168. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2010.10.017.
- Lazarus, R.S. (1999). The cognition-emotion debate: A bit of history. *Handbook of cognition and emotion*, 3-19.
- Lazarus, R.S., Averill, J.R., and Opton, E.M. (1970). Towards a cognitive theory of emotion. *Feelings and emotions*, 207-232.
- Lee, J., Gosselin, F., Wynn, J.K., and Green, M.F. (2011). How do schizophrenia patients use visual information to decode facial emotion? *Schizophr Bull* 37, 1001-1008. doi: 10.1093/schbul/sbq006.

- Leentjens, A.F., Wilaert, S.M., Van Harskamp, F., and Wilms, F.W. (1998). Disturbances of affective prosody in patients with schizophrenia; a cross sectional study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64, 375-378.
- Leitman, D.I., Foxe, J.J., Butler, P.D., Saperstein, A., Revheim, N., and Javitt, D.C. (2005). Sensory contributions to impaired prosodic processing in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 58, 56-61. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.02.034.
- Leitman, D.I., Hoptman, M.J., Foxe, J.J., Saccante, E., Wylie, G.R., Nierenberg, J., Jalbrzikowski, M., Lim, K.O., and Javitt, D.C. (2007). The neural substrates of impaired prosodic detection in schizophrenia and its sensorial antecedents. *Am J Psychiatry* 164, 474-482.
- Leitman, D.I., Laukka, P., Juslin, P.N., Saccante, E., Butler, P., and Javitt, D.C. (2010). Getting the cue: sensory contributions to auditory emotion recognition impairments in schizophrenia. *Schizophr Bull* 36, 545-556. doi: sbn115 [pii] 10.1093/schbul/sbn115.
- Leitman, D.I., Wolf, D.H., Laukka, P., Ragland, J.D., Valdez, J.N., Turetsky, B.I., Gur, R.E., and Gur, R.C. (2011). Not pitch perfect: sensory contributions to affective communication impairment in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 70, 611-618. doi: 10.1016/j.biopsych.2011.05.032.
- Lesh, T.A., Niendam, T.A., Minzenberg, M.J., and Carter, C.S. (2011). Cognitive control deficits in schizophrenia: mechanisms and meaning. *Neuropsychopharmacology* 36, 316-338. doi: npp2010156 [pii] 10.1038/npp.2010.156.
- Leventhal, H., and Scherer, K. (1987). The relationship of emotion to cognition: A functional approach to a semantic controversy. *Cognition and emotion* 1, 3-28.
- Li, C.-S.R. (2004). Do schizophrenia patients make more perseverative than non-perseverative errors on the Wisconsin Card Sorting Test? A meta-analytic study. *Psychiatry Research* 129, 179-190.
- Li, H., Chan, R.C., McAlonan, G.M., and Gong, Q.Y. (2010). Facial emotion processing in schizophrenia: a meta-analysis of functional neuroimaging data. *Schizophr Bull* 36, 1029-1039. doi: 10.1093/schbul/sbn190.
- Liddle, P.F. (1987). The symptoms of chronic schizophrenia. A re-examination of the positive-negative dichotomy. *The British Journal of Psychiatry* 151, 145-151.
- Linden, S.C., Jackson, M.C., Subramanian, L., Wolf, C., Green, P., Healy, D., and Linden, D.E. (2010). Emotion-cognition interactions in schizophrenia: Implicit and explicit

- effects of facial expression. *Neuropsychologia* 48, 997-1002. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2009.11.023.
- Lindquist, K.A., Wager, T.D., Kober, H., Bliss-Moreau, E., and Barrett, L.F. (2012). The brain basis of emotion: a meta-analytic review. *Behavioral and Brain Sciences* 35, 121-143.
- Liston, C., Matalon, S., Hare, T.A., Davidson, M.C., and Casey, B. (2006). Anterior cingulate and posterior parietal cortices are sensitive to dissociable forms of conflict in a task-switching paradigm. *Neuron* 50, 643-653.
- Liu, S.K., Hwu, H.-G., and Chen, W.J. (1997). Clinical symptom dimensions and deficits on the Continuous Performance Test in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 25, 211-219.
- Llerena, K., Strauss, G.P., and Cohen, A.S. (2012). Looking at the other side of the coin: a meta-analysis of self-reported emotional arousal in people with schizophrenia. *Schizophrenia research* 142, 65-70.
- Luchins, A.S., and Luchins, E.H. (1959). Rigidity of behavior: A variational approach to the effect of Einstellung.
- Ludewig, K., Geyer, M.A., and Vollenweider, F.X. (2003). Deficits in prepulse inhibition and habituation in never-medicated, first-episode schizophrenia. *Biological Psychiatry* 54, 121-128.
- Lundqvist, D., Flykt, A., and Öhman, A. (1998). "The Karolinska Directed Emotional Faces - KDEF". (Stockholm).
- Macdonald, A.W., Cohen, J.D., Stenger, V.A., and Carter, C.S. (2000). Dissociating the role of the dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex in cognitive control. *Science* 288, 1835-1838.
- Mahurin, R.K., Velligan, D.I., and Miller, A.L. (1998). Executive-frontal lobe cognitive dysfunction in schizophrenia: a symptom subtype analysis. *Psychiatry Research* 79, 139-149.
- Mangina, C.A., and Beuzeron-Mangina, J.H. (1996). Direct electrical stimulation of specific human brain structures and bilateral electrodermal activity. *International Journal of Psychophysiology* 22, 1-8.
- Marin, R.S. (1991). Apathy: a neuropsychiatric syndrome. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*.
- Martínez, A., Hillyard, S.A., Dias, E.C., Hagler, D.J., Butler, P.D., Guilfoyle, D.N., Jalbrzikowski, M., Silipo, G., and Javitt, D.C. (2008). Magnocellular pathway

- impairment in schizophrenia: evidence from functional magnetic resonance imaging. *The Journal of neuroscience* 28, 7492-7500.
- Mattis, S. (1988). *Dementia rating scale*. Odessa, F.L.: Ressources Inc.
- Menon, M., Pomarol-Clotet, E., McKenna, P.J., and McCarthy, R.A. (2006). Probabilistic reasoning in schizophrenia: a comparison of the performance of deluded and nondeluded schizophrenic patients and exploration of possible cognitive underpinnings. *Cognitive Neuropsychiatry* 11, 521-536.
- Mesholam-Gately, R.I., Giuliano, A.J., Goff, K.P., Faraone, S.V., and Seidman, L.J. (2009). Neurocognition in first-episode schizophrenia: a meta-analytic review. *Neuropsychology* 23, 315.
- Messinger, J.W., Trémeau, F., Antonius, D., Mendelsohn, E., Prudent, V., Stanford, A.D., and Malaspina, D. (2011). Avolition and expressive deficits capture negative symptom phenomenology: implications for DSM-5 and schizophrenia research. *Clinical psychology review* 31, 161-168.
- Miller, E.K. (2000). The prefrontal cortex and cognitive control. *Nature reviews neuroscience* 1, 59-65.
- Miller, E.K., and Cohen, J.D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annual review of neuroscience* 24, 167-202.
- Millet, B., Vanelle, J.-M., and Benyaya, J. (2010). *Prescrire les psychotropes*. : Masson.
- Minzenberg, M.J., Laird, A.R., Thelen, S., Carter, C.S., and Glahn, D.C. (2009). Meta-analysis of 41 functional neuroimaging studies of executive function in schizophrenia. *Archives of general psychiatry* 66, 811-822.
- Moors, A. (2010). Automatic constructive appraisal as a candidate cause of emotion. *Emotion Review* 2, 139-156.
- Moors, A. (2013). On the causal role of appraisal in emotion. *Emotion Review* 5, 132-140.
- Moors, A., Ellsworth, P.C., Scherer, K.R., and Frijda, N.H. (2013). Appraisal theories of emotion: State of the art and future development. *Emotion Review* 5, 119-124.
- Moritz, S., and Woodward, T.S. (2005). Jumping to conclusions in delusional and non-delusional schizophrenic patients. *British Journal of Clinical Psychology* 44, 193-207.
- Moritz, S., Woznica, A., Andreou, C., and Kother, U. (2012). Response confidence for emotion perception in schizophrenia using a Continuous Facial Sequence Task. *Psychiatry Res* 200, 202-207. doi: 10.1016/j.psychres.2012.07.007.

- Mortimer, P., Bentham, A., McKay, A., Quemada, I., Clare, L., Eastwood, N., and McKenna, P. (1996). Delusions in schizophrenia: a phenomenological and psychological exploration. *Cognitive Neuropsychiatry* 1, 289-304.
- Murphy, F.C., Nimmo-Smith, I., and Lawrence, A.D. (2003). Functional neuroanatomy of emotions: a meta-analysis. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience* 3, 207-233.
- Norman, D., and Shallice, T. "Attention to action: willed and automatic control of behavior, Davidson RJ, Schwartz GE, Shapiro D., Consciousness and self-regulation, 1986, 1-18". : Plenum, New York).
- Nuechterlein, K., Green, M., Kern, R., Baade, L., Barch, D., Cohen, J., Essock, S., Fenton, W., Frese, F., and Gold, J. (2008). The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 1: test selection, reliability, and validity. *American Journal of Psychiatry* 165, 203-213.
- Nuechterlein, K.H., Luck, S.J., Lustig, C., and Sarter, M. (2009). CNTRICS final task selection: control of attention. *Schizophrenia bulletin* 35, 182-196.
- O'carroll, R. (2000). Cognitive impairment in schizophrenia. *Advances in Psychiatric Treatment* 6, 161-168.
- O'donnell, B.F., Potts, G.F., Nestor, P.G., Stylianopoulos, K.C., Shenton, M.E., and Mccarley, R.W. (2002). Spatial frequency discrimination in schizophrenia. *Journal of abnormal psychology* 111, 620.
- O'reilly, K.C., Kao, H.-Y., Lee, H., and Fenton, A.A. (2014). Converging on a core cognitive deficit: the impact of various neurodevelopment insults on cognitive control. *Frontiers in neuroscience* 8, 153.
- Ochsner, K.N., and Gross, J.J. (2005). The cognitive control of emotion. *Trends in cognitive sciences* 9, 242-249.
- Ochsner, K.N., Silvers, J.A., and Buhle, J.T. (2012). Functional imaging studies of emotion regulation: a synthetic review and evolving model of the cognitive control of emotion. *Ann N Y Acad Sci* 1251, E1-24. doi: 10.1111/j.1749-6632.2012.06751.x.
- Öhman, A., and Mineka, S. (2001). Fears, phobias, and preparedness: toward an evolved module of fear and fear learning. *Psychological review* 108, 483.
- Ojeda, N., Sánchez, P., Peña, J., Elizagárate, E., Yoller, A.B., Larumbe, J., Gutiérrez, M., Casais, L., and Ezcurra, J. (2010). Verbal fluency in schizophrenia: does cognitive performance reflect the same underlying mechanisms in patients and healthy controls? *The Journal of nervous and mental disease* 198, 286-291.

- Oldfield, R.C. (1971). The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9, 97-113.
- Olofsson, J.K., Nordin, S., Sequeira, H., and Polich, J. (2008). Affective picture processing: an integrative review of ERP findings. *Biological psychology* 77, 247-265.
- Öngür, D., Ferry, A.T., and Price, J.L. (2003). Architectonic subdivision of the human orbital and medial prefrontal cortex. *Journal of Comparative Neurology* 460, 425-449.
- Ouss, L., Carton, S., Jouvent, R., and Widlöcher, D. (1990). Traduction et validation de l'échelle d'émotions différentielles d'Izard. Exploration de la qualification verbale des émotions. *L'Encéphale* 16, 453-458.
- Oya, H., Adolphs, R., Kawasaki, H., Bechara, A., Damasio, A., and Howard, M.A. (2005). Electrophysiological correlates of reward prediction error recorded in the human prefrontal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 102, 8351-8356.
- Park, S., and Holzman, P.S. (1992). Schizophrenics show spatial working memory deficits. *Archives of General Psychiatry* 49, 975.
- Parvizi, J., and Damasio, A. (2001). Consciousness and the brainstem. *Cognition* 79, 135-160.
- Paulik, G., Badcock, J.C., and Maybery, M.T. (2009). Intentional cognitive control impairments in schizophrenia: Generalized or specific? *Journal of the International Neuropsychological Society* 15, 982-989.
- Peralta, V., and Cuesta, M.J. (2007). A dimensional and categorical architecture for the classification of psychotic disorders. *World Psychiatry* 6, 100.
- Perlstein, W.M., Carter, C.S., Barch, D.M., and Baird, J.W. (1998). The Stroop task and attention deficits in schizophrenia: a critical evaluation of card and single-trial Stroop methodologies. *Neuropsychology* 12, 414.
- Perry, W., and Braff, D.L. (1998). A multimethod approach to assessing perseverations in schizophrenia patients. *Schizophrenia Research* 33, 69-77.
- Pessoa, L. (2008). On the relationship between emotion and cognition. *Nat Rev Neurosci* 9, 148-158. doi: 10.1038/nrn2317.
- Peters, E., Day, S., McKenna, J., and Orbach, G. (1999). Delusional ideation in religious and psychotic populations. *British Journal of Clinical Psychology* 38, 83-96.
- Petersen, S.E., and Posner, M.I. (2012). The attention system of the human brain: 20 years after. *Annual review of neuroscience* 35, 73.
- Peyroux, É., Gaudelus, B., and Franck, N. (2013). Remédiation cognitive des troubles de la cognition sociale dans la schizophrénie. *L'Évolution Psychiatrique* 78, 71-95.

- Phan, K.L., Wager, T., Taylor, S.F., and Liberzon, I. (2002). Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. *Neuroimage* 16, 331-348.
- Philippot, P. (1993). Inducing and assessing differentiated emotion-feeling states in the laboratory. *Cognition & Emotion* 7, 171-193.
- Phillips, M.L., Young, A.W., Senior, C., Brammer, M., Andrew, C., Calder, A.J., Bullmore, E.T., Perrett, D., Rowland, D., and Williams, S. (1997). A specific neural substrate for perceiving facial expressions of disgust. *Nature* 389, 495-498.
- Phillips, T.J., James, A.C., Crow, T.J., and Collinson, S.L. (2004). Semantic fluency is impaired but phonemic and design fluency are preserved in early-onset schizophrenia. *Schizophrenia research* 70, 215-222.
- Pinkham, A.E., Brensinger, C., Kohler, C., Gur, R.E., and Gur, R.C. (2011). Actively paranoid patients with schizophrenia over attribute anger to neutral faces. *Schizophr Res* 125, 174-178. doi: 10.1016/j.schres.2010.11.006.
- Porcherot, C., Delplanque, S., Raviot-Derrien, S., Calvé, B.L., Chrea, C., Gaudreau, N., and Cayeux, I. (2010). How do you feel when you smell this? Optimization of a verbal measurement of odor-elicited emotions. *Food Quality and Preference* 21, 938-947.
- Pourtois, G., Spinelli, L., Seeck, M., and Vuilleumier, P. (2010a). Temporal precedence of emotion over attention modulations in the lateral amygdala: Intracranial ERP evidence from a patient with temporal lobe epilepsy. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience* 10, 83-93.
- Pourtois, G., Vocat, R., N'diaye, K., Spinelli, L., Seeck, M., and Vuilleumier, P. (2010b). Errors recruit both cognitive and emotional monitoring systems: simultaneous intracranial recordings in the dorsal anterior cingulate gyrus and amygdala combined with fMRI. *Neuropsychologia* 48, 1144-1159. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2009.12.020.
- Premkumar, P., Cooke, M.A., Fannon, D., Peters, E., Michel, T.M., Aasen, I., Murray, R.M., Kuipers, E., and Kumari, V. (2008). Misattribution bias of threat-related facial expressions is related to a longer duration of illness and poor executive function in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Eur Psychiatry* 23, 14-19. doi: 10.1016/j.eurpsy.2007.10.004.
- Ragland, J., Laird, A., Ranganath, C., Blumenfeld, R., Gonzales, S., and Glahn, D. (2009). Prefrontal activation deficits during episodic memory in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 166, 863-874.

- Ramos-Loyo, J., Mora-Reynoso, L., Sanchez-Loyo, L.M., and Medina-Hernandez, V. (2012). Sex differences in facial, prosodic, and social context emotional recognition in early-onset schizophrenia. *Schizophr Res Treatment* 2012, 584725. doi: 10.1155/2012/584725.
- Reitan, R. (1958). Validity of the trail making test as an indication of organic brain damage. *Percept Motor Skill* 8, 271-276.
- Ridderinkhof, K.R., Ullsperger, M., Crone, E.A., and Nieuwenhuis, S. (2004). The role of the medial frontal cortex in cognitive control. *Science* 306, 443-447. doi: 10.1126/science.1100301.
- Rossell, S.L., and Boundy, C.L. (2005). Are auditory-verbal hallucinations associated with auditory affective processing deficits? *Schizophrenia research* 78, 95-106.
- Rottenberg, J., Ray, R.D., and Gross, J.J. (2007). "Emotion elicitation using films," in *Handbook of emotion elicitation and assessment*, eds. J.A. Coan & J.J. Allen. : Oxford university press).
- Roux, P., Christophe, A., and Passerieux, C. (2010). The emotional paradox: dissociation between explicit and implicit processing of emotional prosody in schizophrenia. *Neuropsychologia* 48, 3642-3649. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2010.08.021.
- Roy, M., Shohamy, D., and Wager, T.D. (2012). Ventromedial prefrontal-subcortical systems and the generation of affective meaning. *Trends in cognitive sciences* 16, 147-156.
- Saha, S., Chant, D., Welham, J., and McGrath, J. (2005). A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS medicine* 2, e141.
- Salamé, P., Burglen, F., and Danion, J.-M. (2006). Differential disruptions of working memory components in schizophrenia in an object-location binding task using the suppression paradigm. *Journal of the International Neuropsychological Society* 12, 510-518.
- Salgado-Pineda, P., Delaveau, P., Blin, O., and Nieoullon, A. (2005). Dopaminergic contribution to the regulation of emotional perception. *Clin Neuropharmacol* 28, 228-237.
- Sallet, P.C., Elkis, H., Alves, T.M., Oliveira, J.R., Sassi, E., De Castro, C.C., Busatto, G.F., and Gattaz, W.F. (2003). Rightward cerebral asymmetry in subtypes of schizophrenia according to Leonhard's classification and to DSM-IV: a structural MRI study. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 123, 65-79.
- Sander, D. (2012). The role of the amygdala in the appraising brain. *Behavioral and Brain Sciences* 35, 161-161.

- Sander, D., Grafman, J., and Zalla, T. (2003). The human amygdala: an evolved system for relevance detection. *Reviews in the Neurosciences* 14, 303-316.
- Sander, D., Grandjean, D., Pourtois, G., Schwartz, S., Seghier, M.L., Scherer, K.R., and Vuilleumier, P. (2005a). Emotion and attention interactions in social cognition: brain regions involved in processing anger prosody. *Neuroimage* 28, 848-858.
- Sander, D., Grandjean, D., and Scherer, K.R. (2005b). A systems approach to appraisal mechanisms in emotion. *Neural networks* 18, 317-352.
- Saykin, A.J., Shtasel, D.L., Gur, R.E., Kester, D.B., Mozley, L.H., Stafiniak, P., and Gur, R.C. (1994). Neuropsychological deficits in neuroleptic naive patients with first-episode schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 51, 124-131.
- Scherer, K. (1984a). "Emotion as a multicomponent process: A model and some cross-cultural data," in *Review of Personality and Social Psychology*, ed. P. Shaver. (Beverly Hills: CA: Sage), 37-63.
- Scherer, K. (1984b). "On the nature and function of emotion: A component process approach," in *Approaches to emotion*, eds. K. Scherer & P. Ekman. (Hillsdale: NJ: Erlbaum), 293-318.
- Scherer, K.R. (2003). Vocal communication of emotion: A review of research paradigms. *Speech communication* 40, 227-256.
- Scherer, K.R. (2004). "Feelings integrate the central representation of appraisal-driven response organization in emotion", in: *Feelings and emotions: The Amsterdam symposium*, 136-157.
- Scherer, K.R. (2005). What are emotions? And how can they be measured? *Social science information* 44, 695-729.
- Scherer, K.R. (2012). Neuroscience findings are consistent with appraisal theories of emotion; but does the brain "respect" constructionism? *Behavioral and Brain Sciences* 35, 163-164.
- Scherer, K.R., and Ekman, P. (2008). "Methodological issues in studying nonverbal behavior," in *The new handbook of methods in nonverbal behavior research*, eds. J. Harrigan, J. Rosenhal & K.R. Scherer. (Oxford: Oxford university Press), 471-512.
- Scherer, K.R., Scherer, K.R., and Ekman, P. (1984). On the nature and function of emotion: A component process approach. *Approaches to emotion* 2293, 317.
- Scherer, K.R., Schorr, A.E., and Johnstone, T.E. (2001). *Appraisal processes in emotion: Theory, methods, research*. : Oxford University Press.

- Schirmer, A., and Kotz, S.A. (2006). Beyond the right hemisphere: brain mechanisms mediating vocal emotional processing. *Trends in cognitive sciences* 10, 24-30.
- Schlenker, R., Cohen, R., and Hopmann, G. (1995). Affective modulation of the startle reflex in schizophrenic patients. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience* 245, 309-318.
- Schneider, K. (1959). Clinical psychopathology.(Trans. by MW Hamilton).
- Sequeira, H., Hot, P., Silvert, L., and Delplanque, S. (2009). Electrical autonomic correlates of emotion. *International Journal of Psychophysiology* 71, 50-56.
- Shea, T.L., Sergejew, A.A., Burnham, D., Jones, C., Rossell, S.L., Copolov, D.L., and Egan, G.F. (2007). Emotional prosodic processing in auditory hallucinations. *Schizophr Res* 90, 214-220. doi: 10.1016/j.schres.2006.09.021.
- Shenton, M.E., Dickey, C.C., Frumin, M., and Mccarley, R.W. (2001). A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophrenia research* 49, 1-52.
- Siegle, G.J., Steinhauer, S.R., Thase, M.E., Stenger, V.A., and Carter, C.S. (2002). Can't shake that feeling: event-related fMRI assessment of sustained amygdala activity in response to emotional information in depressed individuals. *Biological psychiatry* 51, 693-707.
- Silver, H., Feldman, P., Bilker, W., and Gur, R.C. (2003). Working memory deficit as a core neuropsychological dysfunction in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 160, 1809-1816.
- Simpson, C., Pinkham, A.E., Kelsven, S., and Sasson, N.J. (2013). Emotion recognition abilities across stimulus modalities in schizophrenia and the role of visual attention. *Schizophrenia research* 151, 102-106.
- Stip, E. (2006). Cognition, schizophrénie et effet des antipsychotiques: le point de vue d'un laboratoire de recherche clinique. *L'Encéphale* 32, 341-350.
- Strauss, G.P., and Gold, J.M. (2012). A new perspective on anhedonia in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 169, 364-373.
- Strauss, G.P., and Herbener, E.S. (2011). Patterns of emotional experience in schizophrenia: differences in emotional response to visual stimuli are associated with clinical presentation and functional outcome. *Schizophrenia research* 128, 117-123.
- Strauss, G.P., Waltz, J.A., and Gold, J.M. (2014). A review of reward processing and motivational impairment in schizophrenia. *Schizophrenia bulletin* 40, S107-S116.
- Stroop, J. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology* 18, 643-662.

- Szöke, A., Trandafir, A., Dupont, M.-E., Méary, A., Schürhoff, F., and Leboyer, M. (2008). Longitudinal studies of cognition in schizophrenia: meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry* 192, 248-257.
- Tandon, R., Gaebel, W., Barch, D.M., Bustillo, J., Gur, R.E., Heckers, S., Malaspina, D., Owen, M.J., Schultz, S., and Tsuang, M. (2013). Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. *Schizophrenia research* 150, 3-10.
- Taylor, S.F., Kang, J., Brege, I.S., Tso, I.F., Hosanagar, A., and Johnson, T.D. (2012). Meta-analysis of functional neuroimaging studies of emotion perception and experience in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 71, 136-145. doi: 10.1016/j.biopsych.2011.09.007.
- Taylor, S.F., Liberzon, I., Decker, L.R., and Koeppe, R.A. (2002). A functional anatomic study of emotion in schizophrenia. *Schizophrenia research* 58, 159-172.
- Taylor, S.F., Phan, K.L., Britton, J.C., and Liberzon, I. (2005). Neural response to emotional salience in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 30, 984-995.
- Tranel, D., and Damasio, H. (1994). Neuroanatomical correlates of electrodermal skin conductance responses. *Psychophysiology* 31, 427-438.
- Treméau, F. (2006). A review of emotion deficits in schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci* 8, 59-70.
- Trémeau, F., Antonius, D., Cacioppo, J.T., Ziwich, R., Butler, P., Malaspina, D., and Javitt, D.C. (2010). Anticipated, on-line and remembered positive experience in schizophrenia. *Schizophrenia research* 122, 199-205.
- Trémeau, F., Antonius, D., Cacioppo, J.T., Ziwich, R., Jalbrzikowski, M., Saccente, E., Silipo, G., Butler, P., and Javitt, D. (2009). In support of Bleuler: Objective evidence for increased affective ambivalence in schizophrenia based upon evocative testing. *Schizophrenia research* 107, 223-231.
- Troyer, A.K., Moscovitch, M., and Winocur, G. (1997). Clustering and switching as two components of verbal fluency: evidence from younger and older healthy adults. *Neuropsychology* 11, 138.
- Ullsperger, M., Danielmeier, C., and Jocham, G. (2014). Neurophysiology of performance monitoring and adaptive behavior. *Physiological reviews* 94, 35-79.
- Ursu, S., Kring, A.M., Gard, M.G., Minzenberg, M.J., Yoon, J.H., Ragland, J.D., Solomon, M., and Carter, C.S. (2011). Prefrontal cortical deficits and impaired cognition-emotion interactions in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 168, 276-285.

- Van Beilen, M., Pijnenborg, M., Van Zomeren, E.H., Van Den Bosch, R.J., Withaar, F.K., and Bouma, A. (2004). What is measured by verbal fluency tests in schizophrenia? *Schizophrenia research* 69, 267-276.
- Van Reekum, C.M., and Scherer, K.R. (1997). Levels of processing in emotion-antecedent appraisal.
- Van Veen, V., Cohen, J.D., Botvinick, M.M., Stenger, V.A., and Carter, C.S. (2001). Anterior cingulate cortex, conflict monitoring, and levels of processing. *Neuroimage* 14, 1302-1308. doi: 10.1006/nimg.2001.0923.
- Veckenstedt, R., Randjbar, S., Vitzthum, F., Hottenrott, B., Woodward, T.S., and Moritz, S. (2011). Incorrigibility, jumping to conclusions, and decision threshold in schizophrenia. *Cognitive neuropsychiatry* 16, 174-192.
- Vercammen, A., Morris, R., Green, M.J., Lenroot, R., Kulkarni, J., Carr, V.J., Weickert, C.S., and Weickert, T.W. (2012). Reduced neural activity of the prefrontal cognitive control circuitry during response inhibition to negative words in people with schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci* 37, 379-388. doi: 10.1503/jpn.110088.
- Vicente, S., Biseul, I., Péron, J., Philippot, P., Drapier, S., Drapier, D., Sauleau, P., Haegelen, C., and Vérin, M. (2009). Subthalamic nucleus stimulation affects subjective emotional experience in Parkinson's disease patients. *Neuropsychologia* 47, 1928-1937.
- Volz, M., Hamm, A.O., Kirsch, P., and Rey, E.-R. (2003). Temporal course of emotional startle modulation in schizophrenia patients. *International Journal of Psychophysiology* 49, 123-137.
- Vuilleumier, P. (2005). How brains beware: neural mechanisms of emotional attention. *Trends in cognitive sciences* 9, 585-594.
- Vuilleumier, P., and Pourtois, G. (2007). Distributed and interactive brain mechanisms during emotion face perception: evidence from functional neuroimaging. *Neuropsychologia* 45, 174-194.
- Wager, T.D., and Smith, E.E. (2003). Neuroimaging studies of working memory. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience* 3, 255-274.
- Wagner, A.D., Bunge, S.A., and Badre, D. (2004). Cognitive Control, Semantic Memory, and Priming: Contributions from Prefrontal Cortex.
- Waltz, J.A., and Gold, J.M. (2007). Probabilistic reversal learning impairments in schizophrenia: further evidence of orbitofrontal dysfunction. *Schizophrenia research* 93, 296-303.

- Waltz, J.A., Schweitzer, J.B., Ross, T.J., Kurup, P.K., Salmeron, B.J., Rose, E.J., Gold, J.M., and Stein, E.A. (2010). Abnormal responses to monetary outcomes in cortex, but not in the basal ganglia, in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 35, 2427-2439.
- Watanabe, M. (1990). Prefrontal unit activity during associative learning in the monkey. *Experimental Brain Research* 80, 296-309.
- Watanabe, M. (1992). Frontal units of the monkey coding the associative significance of visual and auditory stimuli. *Experimental Brain Research* 89, 233-247.
- Weiss, E.M., Kohler, C.G., Brensinger, C.M., Bilker, W.B., Loughhead, J., Delazer, M., and Nolan, K.A. (2007). Gender differences in facial emotion recognition in persons with chronic schizophrenia. *Eur Psychiatry* 22, 116-122. doi: 10.1016/j.eurpsy.2006.05.003.
- Williams, L.L.M., Das, P., Liddell, B.J., Olivieri, G., Peduto, A.S., David, A.S., Gordon, E., and Harris, A.W. (2007). Fronto-limbic and autonomic disjunctions to negative emotion distinguish schizophrenia subtypes. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 155, 29-44.
- Williams, L.M., Das, P., Harris, A.W., Liddell, B.B., Brammer, M.J., Olivieri, G., Skerrett, D., Phillips, M.L., David, A.S., and Peduto, A. (2004). Dysregulation of arousal and amygdala-prefrontal systems in paranoid schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 161, 480-489.
- Witteman, J., Van Heuven, V.J., and Schiller, N.O. (2012). Hearing feelings: A quantitative meta-analysis on the neuroimaging literature of emotional prosody perception. *Neuropsychologia* 50, 2752-2763.
- Witteman, J., Van Ijzendoorn, M.H., Van De Velde, D., Van Heuven, V.J., and Schiller, N.O. (2011). The nature of hemispheric specialization for linguistic and emotional prosodic perception: a meta-analysis of the lesion literature. *Neuropsychologia* 49, 3722-3738.
- Yarkoni, T., Gray, J.R., Chrastil, E.R., Barch, D.M., Green, L., and Braver, T.S. (2005). Sustained neural activity associated with cognitive control during temporally extended decision making. *Cognitive Brain Research* 23, 71-84.
- Yeung, N., Nystrom, L.E., Aronson, J.A., and Cohen, J.D. (2006). Between-task competition and cognitive control in task switching. *The Journal of Neuroscience* 26, 1429-1438.
- Zahn, T.P., Grafman, J., and Tranel, D. (1999). Frontal lobe lesions and electrodermal activity: effects of significance. *Neuropsychologia* 37, 1227-1241.
- Zentner, M., Grandjean, D., and Scherer, K.R. (2008). Emotions evoked by the sound of music: characterization, classification, and measurement. *Emotion* 8, 494.

Annexes

Annexe 1: description des tests neuropsychologiques

- DRS de Mattis (Mattis, 1988)

Cette échelle a été construite pour évaluer le statut cognitif des patients atteints de maladies neurodégénératives. Il y a 37 items qui sont présentés dans un ordre fixe et regroupés en cinq sous échelles : attention, initiation, construction, conceptualisation et mémoire. Le score maximal est de 144 points.

Nous relevons le score total (sur 144) ainsi que les scores aux différentes sous-échelles.

- Mémoire des chiffres de la WAIS III (Wechsler, 1997)

Cette épreuve permet de mesurer le fonctionnement de la mémoire à court terme et de la mémoire de travail (mémoire des chiffres en ordre inverse). Elle consiste à lire des séries de chiffres de tailles croissantes. Pour la mémoire des chiffres en ordre direct, le participant doit répéter dans le même ordre les chiffres lus par l'expérimentateur. Pour la mémoire des chiffres en ordre inverse, le participant doit répéter dans l'ordre inverse, les chiffres lus par l'expérimentateur.

Nous relevons les empan direct et inverse. L'empan direct correspond au nombre de chiffres restitués en ordre direct au dernier essai correct. L'empan inverse correspond au nombre de chiffres restitués correctement en ordre inverse au dernier essai correct.

- Trail Making Test (Reitan, 1958)

Ce test permet d'évaluer les capacités de flexibilité mentale et les capacités d'exploration visuelle. Il se divise en deux parties. Dans la partie A, le patient doit relier les chiffres représentés dans l'ordre croissant le plus rapidement possible. Dans la partie B, le patient doit relier les chiffres et les lettres dans l'ordre croissant en respectant une règle d'alternance.

Nous relevons le temps (en secondes) mis par le participant pour réaliser la partie A puis la partie B ainsi que le nombre d'erreurs. Pour la partie B, l'examineur relève également le nombre d'erreurs persévératives, c'est-à-dire lorsque le participant n'a pas respecté la règle d'alternance. Enfin, l'examineur fait un calcul (temps mis pour la partie A soustrait au temps mis pour la partie B) permettant de dire si le participant présente un trouble de la flexibilité mentale.

- Fluences verbales catégorielle et phonémique (Cardebat et al., 1990)

Cette épreuve teste les capacités de planification de l'action, la mise en place de stratégies de recherche en mémoire sémantique et le langage oral. Le sujet dispose de deux minutes pour donner le plus possible de mots commençant par la lettre P ou dans la catégorie des animaux. **Nous relevons le nombre total de mots générés en deux minutes par tranche de trente secondes pour chacune de ces conditions.**

- Le "*Symbol Digit Code Modality Test*" (Wechsler, 1997) :

Cette épreuve évalue l'attention soutenue et la vitesse de traitement de l'information. Elle met en jeu également des capacités de langage. Elle est composée de 93 items-tests précédés de 7 items d'entraînement. On présente au sujet un code, où, à chaque chiffre allant de 1 à 9 correspond un symbole. Le sujet doit utiliser ce code pour compléter par écrit un maximum d'items en 90 secondes.

Nous relevons le nombre de symboles correctement transcodés en 90 secondes.

- Paradigme de Stroop (Stroop, 1935)

Ce test permet d'évaluer la résistance à l'interférence, c'est-à-dire la capacité du patient à inhiber certaines réponses surappprises et automatisées. Il comporte trois parties : dénomination de couleurs où le sujet doit nommer la couleur (rouge, vert ou bleu) de rectangles présentés sur une planche, lecture de mots où le sujet doit lire des noms de couleur (rouge, vert ou bleu) qui apparaissent en caractères noirs sur une deuxième planche et interférence où le sujet doit dénommer la couleur imprimée sans lire le nom de couleur écrit sur une troisième planche. Chaque planche comprend 100 items. Le participant doit lire colonne par colonne.

Nous relevons pour chaque planche le nombre d'items correctement nommés en 45 secondes. Nous calculons également un indice d'interférence.

- Test de reconnaissance faciale de Benton (Benton et al., 1983)

Ce test permet d'évaluer les capacités d'appariement de visages identiques non familiers et de détecter la présence éventuelle d'une prosopagnosie aperceptive. **On relève le score total sur 54, corrigé selon l'âge et le niveau socio-éducatif.**

- Evaluation de la latéralité manuelle (Oldfield, 1971)

Cet autoquestionnaire permet d'évaluer la latéralité du participant. **Il permet de calculer un ratio $(D-G)/(D+G)$ qui permet de conclure à la latéralisation dominante du participant.**

Annexe 2: test de reconnaissance des expressions faciales émotionnelles

Ce test est constitué d'une série de 56 visages de 8 acteurs (4 hommes et 4 femmes). De chacun de ces visages émane une émotion. Les visages expriment soit le bonheur, soit la tristesse, soit la peur, soit la surprise, soit le dégoût, soit la colère et enfin, les visages peuvent être sans émotion particulière, c'est-à-dire neutres (huit items pour chaque émotion). Pour chaque émotion, 4 items sont des visages d'hommes, 4 de femmes. Au total, la liste de visages comprend : 56 visages = 8 acteurs (4 hommes, 4 femmes) x 7 émotions. Les visages sont extraits de la banque de visages d'Ekman, P., Friesen, W.V. et de la banque de visages de Karolinska.

Les caractéristiques physiques visuelles de bas niveau ont été contrôlées pour tous les stimuli (luminance moyenne, variance de la luminance, fréquences spatiales hautes et basses).

Les matricules et identités des stimuli sont présentés dans le tableau suivant:

N° items	Matricules	Emotion Cible	Banque	N° items	Matricules	Emotion Cible	Banque
1	AM29ANS	colère	karolinska	29	HA057	joie	ekman
2	AN003	colère	ekman	30	HA066	joie	ekman
3	AN010	colère	ekman	31	HA073	joie	ekman
4	AN018	colère	ekman	32	HA101	joie	ekman
5	AN030	colère	ekman	33	AM21NES	neutre	karolinska
6	AN044	colère	ekman	34	NE006	neutre	ekman
7	AN053	colère	ekman	35	NE021	neutre	ekman
8	AN105	colère	ekman	36	NE041	neutre	ekman
9	DI005	dégout	ekman	37	NE047	neutre	ekman
10	DI012	dégout	ekman	38	NE092	neutre	ekman
11	DI020	dégout	ekman	39	NE099	neutre	ekman
12	DI027	dégout	ekman	40	NE110	neutre	ekman
13	DI040	dégout	ekman	41	SA002	tristesse	ekman
14	DI055	dégout	ekman	42	SA023	tristesse	ekman
15	DI064	dégout	ekman	43	SA036	tristesse	ekman
16	DI109	dégout	ekman	44	SA058	tristesse	ekman

17	AM08AFS	peur	karolinska	45	SA067	tristesse	ekman
18	FE009	peur	ekman	46	SA076	tristesse	ekman
19	FE016	peur	ekman	47	SA086	tristesse	ekman
20	FE024	peur	ekamn	48	SA102	tristesse	ekman
21	FE050	peur	ekman	49	AM06SUS	surprise	karolinska
22	FE059	peur	ekman	50	SU011	surprise	ekman
23	FE078	peur	ekman	51	SU031	surprise	ekman
24	FE088	peur	ekman	52	SU039	surprise	ekman
25	HA007	joie	ekman	53	SU045	surprise	ekman
26	HA014	joie	ekman	54	SU054	surprise	ekman
27	HA022	joie	ekman	55	SU081	surprise	ekman
28	HA048	joie	ekman	56	SU097	surprise	ekman

Deux exemples sont proposés pour la phase de familiarisation, puis les 56 essais sont proposés. Un essai se déroule de la manière suivante : le participant est assis confortablement devant l'ordinateur. Avant chaque présentation de visage, le sujet observe une barre de chargement de stimulus. Le visage exprimant l'émotion à juger est visible pendant la durée de l'essai. Le participant doit ensuite effectuer un jugement sur sept échelles analogiques visuelles continues. Le participant doit remplir chaque échelle avant de passer à l'essai suivant.

Il existe deux versions différentes (A et B) qui peuvent être contrebalancées au sein des groupes de participants.

Nous relevons le pourcentage de réponses correctes pour chaque émotion. Nous faisons également une analyse des patterns de réponses grâce à l'analyse des échelles analogiques.

Annexe 3 : test de reconnaissance de la prosodie émotionnelle

Deux différents types de tests de reconnaissance de prosodie émotionnelle seront utilisés, l'un avec des pseudo-mots et l'autre avec des onomatopées.

Le premier test de reconnaissance de prosodie émotionnelle est constitué de deux séries de 60 expressions vocales desquelles émanent quatre types d'émotions différentes selon un niveau d'intensité émotionnelle forte ainsi que des productions vocales émotionnellement neutres. Nous proposerons ainsi à chaque patient l'écoute binaurale de pseudo-mots desquels émanent les émotions suivantes :

1. colère 'chaude' (rage),
2. joie 'exaltée' (exaltation),
3. tristesse 'désespérée' (désespoir),
4. peur 'panique' (panique).

Et également des productions neutres.

Ces productions vocales ont été réalisées par cinq acteurs et cinq actrices et ont été validées dans le cadre de l'étude de Banse et Scherer (1996). Les valeurs moyennes d'intensité sonore des productions vocales ont été uniformisées entre les différents types émotionnels et neutres pour cette présente étude. Deux différents types de production phonétique seront utilisés, résultats de la concaténation de différentes syllabes de mots indo-européens formant ainsi des pseudo-mots, et évitant ainsi les problèmes liés à la signification sémantique des termes utilisés.

Le deuxième test est composé de 35 onomatopées émotionnelles (voyelle "a" prononcée par des hommes et des femmes) permettant d'étudier également des productions vocales non langagières mais porteuses d'information émotionnelle. En outre, ce test permettra d'évaluer également d'autres émotions, particulièrement le dégoût, mal reconnu en production langagière mais très bien reconnu lorsqu'il est exprimé par une onomatopée. Ces productions vocales ont été validées dans le cadre d'une étude menée par Belin et collègues (Fecteau et al., 2005). Outre des productions émotionnellement neutres, les différentes émotions pour ce test sont :

1. Colère
2. Joie
3. Tristesse
4. Peur
5. Dégoût
6. Surprise

Durant l'écoute, les participants observent une barre de chargement. Après chaque écoute, ils doivent effectuer un jugement sur plusieurs échelles analogiques visuelles continues. Pour le premier test, nous présenterons aux sujets cinq échelles (nombre d'émotions possibles + une échelle pour voir si la peur est confondue avec la surprise en auditif comme elle peut l'être en visuel) ; pour le deuxième test utilisant des onomatopées, nous présenterons une échelle supplémentaire pour l'émotion de dégoût. Les participants jugent également les productions vocales sur une échelle de valence émotionnelle ainsi qu'une échelle d'intensité.

Notons qu'afin de s'assurer de l'absence de troubles cognitifs portant sur les étapes précoces du traitement de la voix, trois tests d'appariement de sons issus du protocole d'évaluation des gnosies auditives (PEGA).

Il existe deux versions (A et B) qui peuvent être contrebalancées au sein des groupes de participants.

Nous relevons le pourcentage de réponses correctes pour chaque émotion. Nous faisons également une analyse des patterns de réponses grâce à l'analyse des échelles analogiques.

The screenshot shows a software interface titled "Jugement émotionnel". At the top right is a button labeled "Rejouer le son". Below the title, it says "La voix exprime :". To the right of this, it says "Exemple 1/2". The main part of the interface contains six horizontal sliders, each with a black box on the left containing a word and a blue bar on the right. The words are: "Jole", "Peur", "Tristesse", "Colère", "Neutre", and "Surprise". Above the sliders, there are four red labels: "inexistante", "faible", "plutôt forte", and "très forte". Below the sliders, there is a label "Difficulté de jugement" in a black box, and a blue bar next to it. Above this bar are two red labels: "très facile" and "très difficile".

Interface de réponse pour la reconnaissance de la prosodie émotionnelle (pseudo-mots)

Annexe 4 : Procédure d'induction émotionnelle par extraits de film

Stimuli:

Six extraits de films, issus du travail de Schaefer et ses collègues (Schaefer, A., Nils, F., Sanchez, X., Philippot, P., 2010) ont été utilisés pour induire les émotions. La liste des films ainsi que l'émotion cible induite est présentée ci-dessous.

Emotion cible	Extrait présenté
Neutre	Météo France
Peur	Le projet Blair Witch
Colère	La liste de Schindler
Tristesse	La cité des Anges
Dégoût	Trainspotting
Joie	Les trois frères

Consignes de passation:

Les consignes suivantes ont été lues aux participants:

"Je vais vous présenter plusieurs extraits de films choisis parmi des films "grand public", c'est-à-dire que ces films sont tous passés au cinéma et même pour certains d'entre eux, à la télévision. Les extraits durent entre 1 à 4 minutes chacun environ. Certains de ces extraits peuvent induire des émotions positives, d'autres des émotions négatives, d'autres pas d'émotions du tout."

"Après chaque extrait, je vous demanderai d'indiquer ce que vous avez ressenti en remplissant ce questionnaire (*Montrer le questionnaire DES et expliquer comment y répondre*). Ce questionnaire comporte plusieurs groupes d'adjectifs (chacun reflétant un sentiment ou une émotion) et vous devrez indiquer pour chacun d'entre eux où est-ce que vous vous situez sur cette ligne qui va de "pas du tout" jusqu'à "tout à fait".

"Il est IMPORTANT de bien ancrer les niveaux: c'est-à-dire de "je ne ressens pas du tout ce sentiment ou cette émotion" jusqu'à "je ne pourrais pas ressentir davantage ce sentiment ou cette émotion, c'est le plus d'émotion que je peux ressentir" avec tous les niveaux intermédiaires possibles; vous devez faire un trait là où vous estimez que ça correspond le mieux à ce que vous avez ressenti pendant que vous visionniez l'extrait."

"J'insiste sur le fait que vous devez répondre au questionnaire en fonction de ce que vous avez ressenti et non pas en fonction de l'émotion que vous pensez que nous ou le réalisateur du film a essayé de provoquer. Si vous visionnez un extrait qui est censé évoquer la tristesse et que vous avez eu envie de rire, il faut l'indiquer. De même, si vous n'avez rien ressenti, il est important de l'indiquer"

"Je vous demanderai également de répondre assez rapidement au questionnaire, de ne pas prendre trop de temps pour y réfléchir, car en matière d'émotion, la réponse spontanée est bien souvent la plus représentative. Vous devez essayer de répondre en fonction de ce que vous ressentiez lors des trente dernières secondes de l'extrait."

"Avant chaque film, je vous proposerai une courte séquence de relaxation, pour vous placer dans un état "neutre". Après chaque relaxation (et donc avant chaque extrait de film), vous devrez également répondre au questionnaire que je vous ai montré en procédant de la même manière. Le cycle "relaxation-questionnaire-extrait de film-questionnaire" sera répété six fois. Il y a six extraits de films en tout."

"Nous allons commencer par la relaxation"

Procédure de relaxation

Procédure de relaxation

(Parler lentement, avec des pauses et avec un ton de voix grave.)

Installez-vous bien confortablement dans le fauteuil. Fermez les yeux.

Respirez bien à votre aise, sans forcer, à votre rythme.

Détendez les muscles de vos épaules, de vos bras et de vos mains. Détendez votre visage: relâchez bien le front, les muscles autour des yeux, desserrez la mâchoire.

Respirez bien à votre aise, sans forcer.

Laissez venir le soupir, le bâillement.

Restez bien détendu, jusqu'à ce que je reprenne contact avec vous.

Laisser le participant pendant 4 min.

Au bout des quatre minutes dire: "maintenant vous pouvez ouvrir les yeux"

"Pouvez-vous remplir le questionnaire et me signaler quand vous avez terminé? Je vous rappelle qu'il est préférable que vous répondiez assez rapidement au questionnaire."

Dès que le participant a fini de remplir le questionnaire, dire:

"Je vais maintenant vous montrer l'extrait de film."

Dire au participant: "Pouvez-vous remplir à nouveau le questionnaire et me signaler quand vous avez terminé?"

	Pas du tout	Tout-à-fait
1. attentif(ve), concentré(e), alerte	_____	_____
2. amusé(e), joyeux(se), gai(e)	_____	_____
3. triste, déprimé(e), cafardeux(se)	_____	_____
4. en colère, irrité(e), révolté(e)	_____	_____
5. apeuré(e), effrayé(e), terrifié(e)	_____	_____
6. anxieux(se), tendu(e), nerveux(se)	_____	_____
7. dégoûté(e), écoeuré(e), répugné(e)	_____	_____
8. dédaigneux(se), méprisant(e)	_____	_____
9. surpris(e), étonné(e), stupéfié(e)	_____	_____
10. heureux(se), exalté(e), épanoui(e)	_____	_____

Echelle de recueil du ressenti subjectif des émotions (Differential Emotional Scale, d'après Izard; 1974)

Annexe 5: protocole de recueil de l'activité électrodermale

Description du matériel utilisé

L'ensemble du matériel Ad Instruments (Ad Instruments Pty Ltd, Castle Hill, Australie) se compose :

- d'un module d'amplification PowerLab (ML866, Power lab 4/30)
- d'un module d'amplification du signal électrodermal (ML 116, GSRAmp)
- d'électrodes de recueil de la conductance cutanée en acier inoxydable (MLT 116F)
- du logiciel LabChart 7.3.7.
- d'un ordinateur portable permettant l'envoi des stimuli et le recueil de l'activité électrodermale
- d'un écran LCD de 20 pouces

Installation et branchement du matériel

Démarrer le module PowerLab (bouton à l'arrière du module) et attendre 15 min pour permettre une stabilisation des différents capteurs pour le recueil des données électrophysiologiques. Brancher la prise USB du PowerLab à l'ordinateur portable.

Brancher la prise VGA de l'écran sur l'ordinateur portable. Brancher la prise double jack sur l'ordinateur portable et le connecteur du casque sur la même prise double jack.

Ouvrir le dossier "protocole induction" sur le bureau Windows. Ouvrir le dossier "extraits induction". Ouvrir le fichier LabChart "induction", le logiciel LabChart s'ouvre. Vérifier les différents paramètres (normalement le fichier est calibré). **Ne pas toucher aux réglages d'input.**

Vérifier la température ambiante de la pièce (20°C).

Installer le participant dans le fauteuil en face de l'écran. Avant de mettre les capteurs GSR, faire "open circuit zero" dans le menu GSR Amp. Vérifier que le range est à 40 μ S. Installer les capteurs de recueil de l'activité électrodermale sur la deuxième phalange de l'index et l'annulaire de la main gauche du participant. Les branchements sont effectués. S'assurer du confort du participant.

Enregistrement de l'activité électrodermale

Faire défiler l'enregistrement en appuyant sur "Start" en bas de l'écran à droite. S'assurer de l'absence de gros artéfacts consécutifs à la tension des fils.

Une fois ces manipulations effectuées, sauver le fichier sous le format "numéro de participant+date"

Dès le début d'une séance de relaxation ou de présentation d'un extrait de film, déclencher l'enregistrement. Arrêter l'enregistrement à l'arrêt de la relaxation ou de l'extrait de film.

VU :

Le Directeur de Thèse
Millet Bruno



Professeur Bruno MILLET
Chef de service - S.H.U. Psychiatrie Adulte
108 Av. du Général Leclerc - BP 60321
35703 RENNES Cedex 7

VU :

Le Responsable de l'École Doctorale

VU pour autorisation de soutenance

Rennes, le

Le Président de l'Université de Rennes 1

Guy CATHELINEAU

VU après soutenance pour autorisation de publication :

Le Président de Jury,
(Nom et Prénom)

